



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 053 229** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 235/08, A 61 K 31/415,**
31/47

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5010824/04, 05.02.1992

(30) Приоритет: 06.02.1991 DE P 4103492.9
25.05.1991 DE P 4117121.7
16.11.1991 DE P 4137812.1

(46) Дата публикации: 27.01.1996

(56) Ссылки: Европейский патент N 175180, кл. C
07D233/64, 1986.

(71) Заявитель:

Др. Карл Томэ ГмбХ (DE)

(72) Изобретатель: Норберт Хауель[DE],
Бертхольд Нарр[DE], Уве Рис[DE], Жак ван
Меель[DE], Вольфганг Винен[DE], Михаэль
Энтцерот[DE]

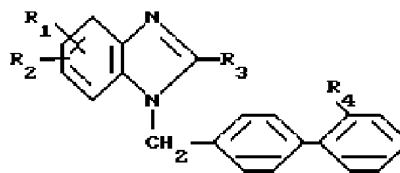
(73) Патентообладатель:

Др. Карл Томэ ГмбХ (DE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ
АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ АНГИОТЕНЗИНА, НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Использование: в качестве препарата, обладающего фармакологическими свойствами. Сущность изобретения: производные бензимидазола общей ф-лы I, где радикалы имеют соответствующие значения. Структура соединения ф-лы I.



RU 2 053 229 C1

RU 2 053 229 C1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 053 229** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 235/08, A 61 K 31/415,**
31/47

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5010824/04, 05.02.1992

(30) Priority: 06.02.1991 DE P 4103492.9
25.05.1991 DE P 4117121.7
16.11.1991 DE P 4137812.1

(46) Date of publication: 27.01.1996

(71) Applicant:
Dr. Karl Tomeh GmbH (DE)

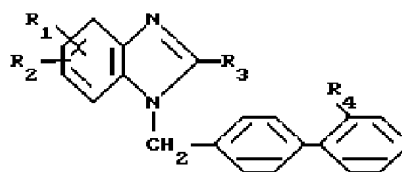
(72) Inventor: Norbert Khaue'l[DE],
Bertkhol'd Narr[DE], Uve Ris[DE], Zhak fan
Meel'[DE], Vol'fgang Vinen[DE], Mikhael'
Ehnttserot[DE]

(73) Proprietor:
Dr. Karl Tomeh GmbH (DE)

(54) BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION SHOWING ANTAGONISTIC ACTIVITY WITH RELATION TO ANGIOTENSIN BASED ON THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: medicinal agents. SUBSTANCE:
product: derivatives of benzimidazole of the
general formula (I)



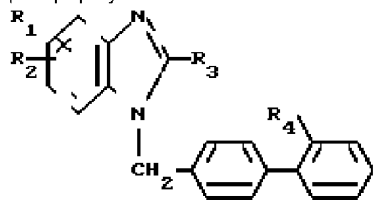
where

radicals have corresponding values. EFFECT:
improved method of synthesis.

RU 2 053 229 C1

RU 2 053 229 C1

Изобретение относится к новым производным бензимидазола, обладающим ценными фармакологическими свойствами, в частности к производным бензимидазола общей формулы I



(I) где R₁ в положении 4 означает атом фтора, хлора или брома, алкил с 1-4 атомами углерода, циклоалкил, фторметил, дифторметил или трифторметил;

R₂ алкоксил с 3-5 атомами углерода, замещенный имидазолилом в положении 3, 4 или 5, алкоксил с 2-5 атомами углерода, замещенный бензимидазолом или тетрагидробензимидазолом в положении 2, 3, 4 или 5, 2-(имидазол-1-ил)-этоксил при условии, что R₄ означает 1H-тетразолил, алкалсульфониокси с 1-4 атомами углерода, бензолсульфониокси или фенилалкансульфониокси, незамещенная или замещенная у атома азота алкилом с 1-6 атомами углерода, фенилом, циклоалкилом, фенилалкилом, циклоалкилалкилом, бициклогексил или бифенилом ациламиногруппа, в которой ацильный радикал представляет собой алканойл с 1-7 атомами углерода, алкоксикарбонил с общим числом атомов углерода 2-4, алкилсульфонил с 1-6 атомами углерода, бензоил, бензолсульфонил, фенилалкансульфонил, нафталинсульфонил, циклоалкилкарбонил, фенилалканойл или циклоалкилалканойл, причем упомянутые фенильные ядра могут быть моно- или дизамещены одинаковыми или различными заместителями из группы, включающей атом фтора, хлора или брома, метил, метокси, фталимино, гомофталимино, 2-карбоксифенилкарбониламино или 2-карбоксифенилметиламино, причем одна карбонильная группа во фталъиминогруппе заменена метилом, алкилметилом или диалкилметиленом, одна метиленовая группа в гомофталиминогруппе может быть заменена одной или двумя алкильными группами, а упомянутые фенильные ядра могут быть дополнительно моно- или дизамещены алкилом или алкоксилем, причем заместители могут быть одинаковыми или различными и одновременно полностью или частично гидрированы, незамещенная или замещенная одной или двумя алкильными группами или одной тетраметиленовой или пентаметиленовой группой 5-, 6- или 7-членная алкиленимино- или алкенилениминогруппа, в которой одна метиленовая группа может быть заменена карбонилем или сульфонилом, имиды бициклоалкан-2,3-дикарбоновой кислоты и имины бициклоалкен-2,3-дикарбоновой кислоты, где бициклоалкановая и бициклоалкеновая части могут содержать 9 или 10 атомов углерода, могут быть замещены 1,2 или 3 метильными группами, а эндометиленовая группа может быть заменена атомом кислорода, амидиногруппа, незамещенная или замещенная одной или двумя алкильными группами с 1-6 атомами

углерода, имид глутаровой кислоты, в которой н-пропилен перфторирует, может быть замещен одной или двумя алкильными группами или тетраметиленом или пентаметиленом, малеиноимидогруппа, незамещенная или моно- или дизамещенная одинаковыми или различными заместителями из числа алкила и фенила, связанное через атом углерода или иминогруппу 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее иминогруппу, атом кислорода или серы, или иминогруппу и атом кислорода, серы или азота, или связанное через атом углерода 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, причем упомянутые гетероароматические кольца в углеродном скелете могут быть замещены алкилом с 1-6 атомами углерода или фенилалкилом, к 5-членному и 6-членному гетероароматическим кольцам присоединена н-пропиленовая, н-бутиленовая или 1,3-бутадиениловая группа через два соседних атома углерода или же н-пропиленовая или н-бутиленовая группа через иминогруппу и соседний атом углерода, в образовавшемся анеллированном пиридиновом кольце одна метиленовая группа может быть заменена атомом азота, виниленовая группа в положении 3 или 4 к атому азота образовавшегося пиридинового кольца атомом серы, или в образовавшемся анеллированном фенильном кольце одна или две метиленовые группы могут быть заменены атомами азота, причем упомянутые приконденсированные ароматические или гетероароматические кольца в углеродном скелете могут быть дополнительно монозамещены атомом фтора, хлора или брома, алкилом, алкоксилем, гидроксилем, фенилом, нитро, амино, алкиламино, диалкиламино, алканоиламино, циано, карбоксилем, алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, фторметилом, дифторметилом, трифторметилом, алканоилом, аminosульфонилом, алкилаminosульфонилом или диалкилаminosульфонилом, или дизамещены атомами фтора или хлора, метилом, метоксильем или гидроксильем, причем два метиловых заместителя могут быть связаны друг с другом в положении 1,2 через метиленовый или этиленовый мостик, а имеющаяся в случае необходимости в имидазольном кольце группа NH может быть замещена алкильной группой с 1-6 атомами углерода, фенилалкилом или циклоалкилом; связанное через атом углерода пирролидиновое, пиперидиновое или пиридиновое кольцо, причем к пиридиновому кольцу через два соседних атома углерода может быть приконденсирован фенил, а соседняя с атомом азота метиленовая группа в пирролидиновом или пиперидиновом кольце может быть заменена карбонилем, имидазолидиндионовая группа, незамещенная или замещенная алкилом, фенилалкилом, тетраметиленом, пентаметиленом или гексаметиленом, пиридазин-3-он и дигидропиридазин-3-он, которые в положении 2 могут быть замещены алкилом, незамещенным или замещенным фенилом, и дополнительно в углеродном скелете 1 или 2 алкильными группами, группа R₇ -NR₆ CO NR₅, где R₅ атом

водорода, алкил с 1-8 атомами углерода, циклоалкил с 5-7 атомами углерода или фенилалкил;

R₆ атом водорода, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 3-5 атомами углерода, фенил, фенилалкил или циклоалкил с 5-7 атомами углерода,

R₇ атом водорода или алкил с 1-6 атомами углерода,

один из радикалов R₅, R₆ или R₇ может означать бициклогексил или дифенилил, R₆ и R₇ вместе с находящимся между ними атомами азота означает неразветвленную алкилениминогруппу с 4-6 атомами углерода, или R₅ и R₆ совместно означают алкилен с 2-4 атомами углерода, 1H, 3H-хиназолин-2,4-дион-3-ил, пентаметилен-оксазол-2-ил, или же R₁ атом водорода или в положении 5, 6 или 7 атом фтора, хлора или брома, алкильная группа с 1-4 атомами углерода, фторметил, диформетил или трифторметил; R₂ связанное через атом углерода или иминогруппу 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее иминогруппу и атом кислорода или серы, или иминогруппу и атом кислорода, серы или азота, или связанное через атом углерода 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, причем упомянутые гетероароматические кольца в углеродном скелете могут быть замещены алкилом с 1-6 атомами углерода или фенилалкилом, к 5-членному и 6-членному гетероароматическим кольцам присоединена n-пропиленовая, n-бутиленовая или 1,3-бутадиениловая группа через два соседних атома углерода, или же n-пропиленовая или n-бутиленовая группа через иминогруппу и соседний атом углерода, в образовавшемся анеллированном пиридиновом кольце одна метиновая группа может быть заменена атомом азота, виниленовая группа в положении 3 или 4 к атому азота образовавшегося пиперидинового кольца атомом серы, или в образовавшемся анеллированном фенильном кольце одна или две метиновые группы могут быть замещены атомами азота, причем упомянутые приконденсированные ароматические или гетероароматические кольца в углеродном скелете могут быть дополнительно монозамещены атомом фтора, хлора или брома, алкилом, алкоксилем, гидроксилем, фенилом, нитро, амино, алкиламином, диалкиламином, алканоиламином, циано, карбоксилем, алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, фторметилом, дифторметилом, трифторметилом, алканоилом, аминосульфонилом, алкиламиносульфонилом или диалкиламиносульфонилом, или дизамещены атомами фтора или хлора, метилом, метоксилем или гидроксилем, причем два метиловых заместителя могут быть связаны друг с другом в положении 1,2 через метиленовый или этиленовый мостик, а имеющаяся в случае необходимости в имидазольном кольце группа NH может быть замещена алкильной группой с 1-6 атомами углерода, фенилалкилом или циклоалкилом; связанное через атом углерода

пирролидиновое, пиперидиновое или пиридиновое кольцо, причем к пиридиновому кольцу через два соседних атома углерода может быть приконденсирован фенил, а соседняя с атомом азота метиленовая группа в пирролидиновом или пиперидиновом кольце может быть заменена карбонилем,

R₃ атом водорода, алкильная группа с 1-5 атомами углерода, в которой одна метиленовая группа может быть заменена атомом кислорода или серы, или циклоалкил с 3-5 атомами углерода,

R₄ карбоксил, цианогруппа, 1H-тетразолил,

1-трифенил-метил-тетразолил, алкоксикарбонил с общим числом атомов углерода 2-5,

алкансульфониламинокарбонил, арилсульфониламинокарбонил,

трифторметансульфониламинокарбонил, причем, если ничего другого не указано, то

вышеупомянутая алканоильная, алкильная и алкоксильная части могут содержать 1-3 атома углерода, а циклоалкильная часть 3-7 атомов углерода, и причем, если а) R₁ атом

водорода, R₃ n-пропил и R₄ карбоксил, то R₂ в положении 6 не означает

3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-2-ил или 3-n-гексил-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил, или

если б) R₁ атом водорода, R₃ n-пропил или n-бутил и R₄ 1H-тетразолил, то R₂ в

положении 5 или 6 не означает бензоксазол-2-ил, или если в) R₁ атом

водорода, R₃ n-пропил и R₄ карбоксил, то R₂ в положении 5 или 6 не означает

1-метилбензимидазол-2-ил или в положении 6 1H-бутилбензимидазол-2-ил,

1,5-диметилбензимидазол-2-ил или 1-метил-5-трифторметил-бензимидазол-2-ил,

или если г) R₁ атом водорода, R₃ n-бутил и R₄ карбоксил или 1H-тетразолил, то R₂ в

положении 6 не означает 1-метилбензимидазол-2-ил, или же если д) R₁ атом

водорода, R₃ n-бутил и R₄ карбоксил, то R₂ в положении 6 не

означает бензимидазол-2-ил, смеси их 1-, 3-изомеров или индивидуальным изомерам и

их гидратам и солям, в частности их физиологически переносимым солям с

неорганическими или органическими кислотами или основаниями, находящими

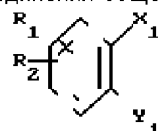
применение, например, в качестве антагонистов ангиотензина II, способу

получения производных бензимидазола, содержащему упомянутые вещества,

лекарственному средству и способу его получения.

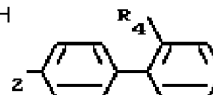
Новые соединения можно получать по следующим реакциям. а) Циклизация

соединения общей формулы (II)

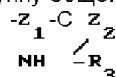


(II) где R₁ и R₂ имеют вышеуказанные значения, один из радикалов X₁ или Y₁ означает группу общей формулы

-NR₃-CH



группу общей формулы

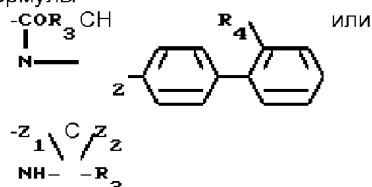


причем R_3 и R_4 имеют вышеуказанные значения,

R_8 атом водорода или группа R_3CO , где R_3 имеет вышеуказанные значения,

Z_1 и Z_2 которые могут быть одинаковыми или различными, означают незамещенные или замещенные аминогруппы или гидроксильные группы и меркаптогруппы, незамещенные или замещенные низшими алкильными группами.

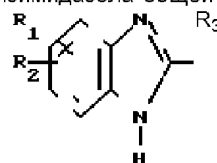
Z_1 и Z_2 вместе означают атом кислорода или серы, иминогруппу, незамещенную или замещенную алкильной группой с 1-3 атомами углерода, алкилендиокси- или алкилендитиогруппу, каждая с 2-3 атомами углерода, причем один из радикалов X_1 или Y_1 должен означать группу общей формулы



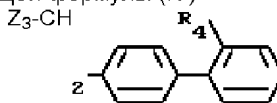
Циклизацию целесообразно проводить в среде растворителя или смеси растворителей, таких как, например, этанол, изопропанол, ледяная уксусная кислота, бензол, хлорбензол, толуол, ксилол, гликоль, простой гликольмонометиловый эфир, простой диэтиленгликольдиметиловый эфир, сульфон, диметилформамид, тетралин, или в избытке используемого для получения соединения общей формулы II агента ацилированная, например, в соответствующем нитриле, ангидриде, галоидангидриде, сложном эфире или амиде, например, при температуре 0-250°C, однако предпочтительно при температуре кипения реакционной смеси, в случае необходимости в присутствии агента конденсации, такого как, например, хлорокись фосфора, тионилхлорид, сульфурилхлорид, серная кислота, п-толуолсульфокислота, метансульфокислота, соляная кислота, фосфорная кислота, полифосфорная кислота, уксусный ангидрид, или в случае необходимости также в присутствии основания, например, этилата или трет-бутилата калия. Однако циклизацию можно также осуществлять без применения растворителя и/или агента конденсации.

Однако особенно выгодный вариант осуществления реакции заключается в том, что соединение общей формулы II образуют в реакционной смеси путем восстановления соответствующего о-нитро-аминосоединения, в случае необходимости в присутствии карбоновой кислоты общей формулы R_3COOH , или путем ацилирования соответствующего о-диаминосоединения. После прекращения восстановления нитрогруппы на стадии образования гидроксиламина получают при последующей циклизации N-оксид соединения общей формулы I, который затем восстановлением переводят в соответствующее соединение общей формулы I.

Последующее восстановление полученного N-оксида формулы I предпочтительно проводят в среде растворителя, такого как, например, вода, смесь воды и этанола, метанол, ледяная уксусная кислота, сложный этиловый эфир уксусной кислоты или диметилформамид, водородом в присутствии катализатора гидрирования, такого как, например, никель Ренея, платина или палладий на угле, металлами, например железом, оловом или цинком в присутствии кислоты, например уксусной кислоты, соляной кислоты или серной кислоты, солями, например сульфатом железа (II), хлоридом олова (II) или дитионитом натрия, или гидразином в присутствии никеля Ренея, при температуре 0-50°C, однако предпочтительно при комнатной температуре. б) Взаимодействие бензимидазола общей формулы (III)



(III) где R₁ и R₃ имеют вышеуказанные значения, с бифенильным соединением общей формулы (IV)



(IV) где R_4 имеет вышеуказанные значения.

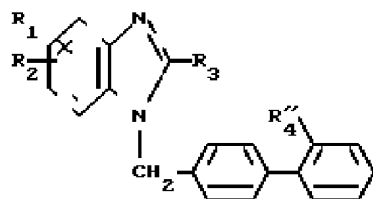
Z₃ нуклеофильная удаляемая группа, как атом галогена, например атом хлора, брома или йода, или замещенная сульфонилоксигруппа, например метансульфонилокси, фенилсульфонилокси, п-толуолсульфонилокси.

Реакцию целесообразно проводить в среде растворителя или смеси растворителей, таких как, например, метиленхлорид, простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметилсульфоксид, диметилформамид или бензол, в случае необходимости в присутствии связывающего кислоту средства, например карбоната натрия или калия, гидроокиси натрия, трет-бутилата калия, триэтиламина или пиридина, причем триэтиламин и пиридин одновременно можно также использовать в качестве растворителя, предпочтительно при температурах 0-100°C, например, при температурах от комнатной до 50°C.

В результате реакции получают смесь 1- и 3-изомеров, которую затем можно разделять на соответствующие 1- и 3-изомеры, хроматографией при использовании носителя, например силикагеля или окиси алюминия.

в) Для получения соединения общей формулы I, где R₄ означает карбоксил.

Гидролиз, термолиз или гидрогенолиз
соединения общей формулы V



(V) где R_1 , R_3 имеют вышеуказанные значения, а радикал R_4' означает группу, переводимую в карбоксил.

Так, например, функциональные производные карбоксильной группы, например незамещенные или замещенные амиды, сложные эфиры, сложные тиольные эфиры, сложный ортоэфир, простой иминоэфир, амидины, ангидриды, нитрильная или тетразолильная группа, можно перевести посредством гидролиза в карбоксильную группу, сложные эфиры с третичным спиртом, например, сложный третбуловый эфир, посредством термоллиза в карбоксильную группу, а сложный эфир с аралканолом, например, сложный бензиловый эфир, посредством гидрогенолиза в карбоксильную группу.

Гидролиз целесообразно проводить или в присутствии кислоты, например соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, трихлоруксусной кислоты или трифторуксусной кислоты, или в присутствии основания, например гидроокиси натрия или гидроокиси калия, в среде пригодного растворителя, такого как, например, вода, смесь воды и метанола, этанол, смесь воды и этанола, смесь воды и изопропанола или смесь воды и диоксана, при температуре от -10 до 120°C , например, при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси. При гидролизе в присутствии органической кислоты, например трихлоруксусной кислоты или трифторуксусной кислоты, имеющиеся в случае необходимости спиртовые гидроксильные группы могут одновременно переводиться в соответствующую ацилоксигруппу, например трифторацетоксигруппу.

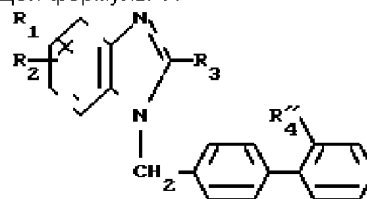
Если R_4' в соединении формулы V означает цианогруппу или аминокарбонил, то эти группы можно также переводить в карбоксильную группу обработкой нитритом, например нитритом натрия, в присутствии кислоты, например серной кислоты, которую целесообразно одновременно использовать в качестве растворителя, при температуре $0-50^\circ\text{C}$.

Если R_4' в соединении формулы V означает, например, трет-бутилоксикарбонил, то трет-бутиловую группу можно также снимать путем термоллиза, в случае необходимости в среде инертного растворителя, такого как, например, метиленхлорид, хлороформ, бензол, толуол, тетрагидрофуран или диоксан, предпочтительно в присутствии каталитического количества кислоты, например *p*-толуолсульфокислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты или полифосфорной кислоты, предпочтительно при температуре кипения используемого растворителя, например при температуре $40-100^\circ\text{C}$.

Если R_4' в соединении формулы V

означает, например, бензилоксикарбонил, то бензильную группу можно также отщеплять гидрогенолизом в присутствии катализатора гидрирования, такого как, например, палладий на угле, в среде пригодного растворителя, такого как, например, метанол, этанол, смесь этанола и воды, ледяная уксусная кислота, сложный этиловый эфир уксусной кислоты, диоксан или диметилформамид, предпочтительно при температуре $0-50^\circ\text{C}$, например при комнатной температуре, и давлении водорода 1-5 бар. При гидрогенолизе могут одновременно восстанавливаться и другие радикалы, например нитрогруппа до аминогруппы или бензилоксигруппа до гидроксильной группы, или винилиденная группа до соответствующей алкилиденной группы, или группа коричной кислоты до соответствующей фенил-пропионовокислой группы, или заменяется атомами водорода, например атом галогена атомом водорода. г) Для получения соединения общей формулы I, где R_4 означает 1Н-тетразолильную группу:

Снятие защитного радикала с соединения общей формулы VI

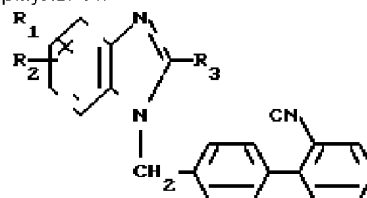


(VI) где R_1 , R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения и R_4'' означает 1Н-тетразолильную группу, имеющую защитный радикал в положении 1 или 3.

В качестве защитного радикала используют, например, трифенилметил, трибутилолово или трифенилолово.

Снятие используемого защитного радикала проводят в присутствии галогенированного углеводорода, предпочтительно в присутствии хлористоводорода, в присутствии основания, например гидроокиси натрия или спиртового аммиака, в среде пригодного растворителя, например метиленхлорида, метанола, смеси метанола и аммиака, этанола или изопропанола, при температуре от 0 до 100°C , однако предпочтительно при комнатной температуре, или же, если реакцию проводят в присутствии спиртового аммиака, то при повышенной температуре, например при температуре $100-150^\circ\text{C}$, предпочтительно при температуре $120-140^\circ\text{C}$. д) Для получения соединения общей формулы I, где R_4 означает 1Н-тетразолил.

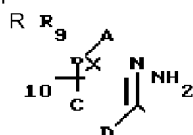
Взаимодействие соединения общей формулы VII



(VII) где R_1 , R_3 имеют вышеуказанные значения с азотистоводородной кислоты или ее

солями.

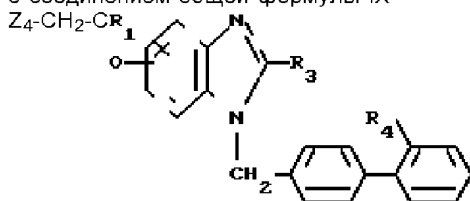
Реакцию предпочтительно проводят в среде инертного растворителя, такого как, например, бензол, толуол или диметилформамид, при температуре 80-150 °С, предпочтительно при 125°С. При этом поступают следующим образом. Во время реакции азотистоводородную кислоту высвобождают из азида щелочного металла, например азид натрия, в присутствии слабой кислоты, например хлорида аммония, или же тетраэдрическую соль, получаемую в реакционной смеси в результате взаимодействия с солью азотистоводородной кислоты, предпочтительно азидом алюминия или трибутилолова, который образуется в реакционной смеси путем реакции хлорида алюминия или трибутилолова с азидом щелочного металла, например азидом натрия, затем высвобождают путем подкисления разбавленной кислотой, например, 2н. соляной кислотой или 2н. серной кислотой. е) Для получения соединений формулы I, где R₂ означает имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил, имидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил, имидазо[1,2-а]пиразин-2-ил, имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил или имидазо[2,1-б]тиазол-6-ил: Взаимодействие соединения общей формулы VIII



(VIII) где один из радикалов A, B, C или D означает метиновую группу или атом азота, а остальные радикалы A, B, C или D означают метиновые группы, или же A и B означают метиновые группы, а группа -C=D атом серы,

R₉ атом водорода, фтора, хлора или брома, алкил, алкоксил, гидроксил, фенил, нитро, amino, алкиламино, диалкиламино, алканоиламино, циано, карбоксил, алкоксикарбонил, аминикарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, трифторметил, алканойл, аминосульфонил, алкиламиносульфонил или диалкиламиносульфонил,

R₁₀ атом водорода, фтора или хлора, метил, метоксил или гидроксил, причем если R₉ и R₁₀ означают соседние метильные группы, то последние могут быть связаны друг с другом метиленом или этиленом, с соединением общей формулы IX



(IX) где R₁, R₃ и R₄ имеют вышеуказанные значения;

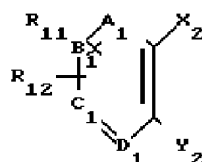
Z₄ нуклеофильная удаляемая группа, например атом галогена, в частности хлора или брома.

Реакцию целесообразно проводить в среде растворителя или смеси растворителей, таких как, например, этанол, изопропанол, бензол, гликоль, простой

гликольмо- нометиловый эфир, диметилформамид или диоксан, например, при температуре 0-150°С, предпочтительно при температуре 20-100°С. Однако реакцию можно также проводить без применения растворителя.

ж) Для получения соединений общей формулы I, где R₂ означает бензимидазол-2-ил, имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил, имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил, имидазо[4,5-б]пиразин-2-ил, имидазо[4,5-с]пиридазин-2-ил, имидазо[4,5-д]пиридазин-2-ил или пурин-8-ил:

Циклизация соединения общей формулы X

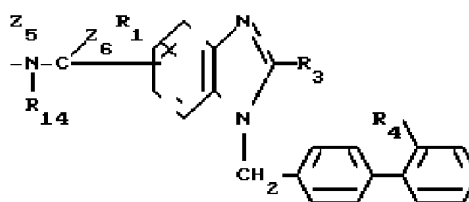


(X) где ноль, один или два радикала A₁, B₁, C₁ или D₁ означает атом азота, а остальные радикалы метиновые группы,

R₁₁ атом водорода, фтора, хлора или брома, алкил, алкоксил, гидроксил, фенил, нитро, amino, алкиламино, диалкиламино, алканоиламино, циано, карбоксил, алкоксикарбонил, аминикарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, трифторметил, алканойл, аминосульфонил, алкиламиносульфонил или диалкиламиносульфонил,

R₁₂ атом водорода, фтора или хлора, метил, метоксил или гидроксил,

один из радикалов X₂ или Y₂ означает группу R₁₃ NH, а другой группу общей формулы



где R₁, R₃ и R₄ имеют вышеуказанные значения,

один из радикалов R₁₃ и R₁₄ означает атом водорода, а другой атом водорода, алкил с 1-6 атомами углерода или циклоалкил,

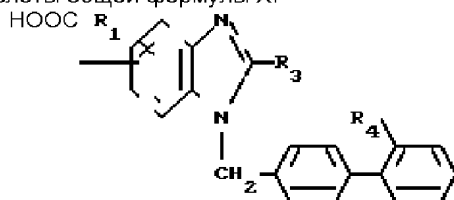
Z₅ и Z₆, которые могут быть одинаковыми или различными, означают незамещенные или замещенные аминогруппы или гидроксил и меркаптогруппы, незамещенные или замещенные низшими алкильными группами, или Z₅ и Z₆ вместе означают атом кислорода или серы, иминогруппу, незамещенную или замещенную алкилом с 1-3 атомами углерода, алкилендиокси- и алкилендитиогруппы, каждая с 2 или 3 атомами углерода,

с последующим, в случае необходимости, гидролизом.

Циклизацию проводят в среде растворителя или смеси растворителей, таких как, например, этанол, изопропанол, ледяная уксусная кислота, бензол, хлорбензол, толуол, ксилол, гликоль, простой гликольмонометиловый эфир, простой

диэтиленгликольдиметилловый эфир, сульфолан, диметилформамид, тетралин, или в избытке используемого для получения соединения общей формулы X агента ацилирования, например в соответствующем нитриле, ангидриде, галогенангидриде, сложном эфире или амиде, например, при температуре 0-250°C, предпочтительно при температуре кипения реакционной смеси, в случае необходимости в присутствии агента конденсации, такого как, например, оксихлорид фосфора, тионилхлорид, сульфурилхлорид, серная кислота, п-толуолсульфокислота, метансульфокислота, соляная кислота, фосфорная кислота, полифосфорная кислота, уксусный ангидрид, или, в случае необходимости также в присутствии основания, такого как, например, этилат калия или трет-бутилат калия. Однако циклизацию можно также осуществлять без применения растворителя и/или агента конденсации.

Особенно целесообразно проводить реакцию, образуя соединение общей формулы X в реакционной смеси путем восстановления соответствующего о-нитро-аминосоединения, в случае необходимости в присутствии карбоновой кислоты общей формулы XI



(XI) где R₁, R₃ и R₄ имеют вышеуказанные значения,

или путем ацилирования соответствующего о-диаминосоединения карбоновой кислотой общей формулы XI.

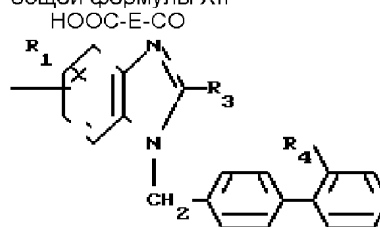
После прекращения восстановления нитрогруппы на стадии образования гидросиламина при последующей циклизации получают N-оксид соединения общей формулы I, который затем путем восстановления переводят в соответствующее соединение общей формулы I.

Последующее восстановление получаемого таким образом N-оксида предпочтительно проводят в среде растворителя, такого как, например, вода, смесь воды и этанола, метанол, ледяная уксусная кислота, сложный этиловый эфир уксусной кислоты или диметилформамид, водородом в присутствии катализатора гидрирования, например никеля Ранея, платины, палладия на угле, металлами, например железом, оловом или цинком, в присутствии кислоты, например, уксусной кислоты, соляной кислоты или серной кислоты, солями, например сульфатом железа (II), хлоридом олова (II) или дитионитом натрия, или гидразином в присутствии никеля Ранея, при температуре 0-50°C, однако предпочтительно при комнатной температуре.

Последующий гидролиз целесообразно проводить или в присутствии кислоты, например соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, трихлоруксусной

кислоты или трифторуксусной кислоты, или в присутствии основания, например гидроксида натрия или калия, в среде пригодного растворителя, например воды, смеси воды и метанола, этанола, смеси воды и этанола, смеси воды и изопропанола или диоксана, при температуре от 10 до 120°C, например при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси. При гидролизе в присутствии органической кислоты, например трихлоруксусной кислоты или трифторуксусной кислоты, имеющиеся в случае необходимости спиртовые гидроксигруппы одновременно могут переводиться в соответствующую ацилоксигруппу, например трифторацетоксигруппу. з) Для получения соединений общей формулы I, где R₂ означает дигидро-пиридазин-3-он и пиридазин-3-он, которые в положении 2 могут иметь алкил с 1-3 атомами углерода, незамещенный или замещенный фенильной группой, или в углеродном скелете могут быть замещены одной или двумя алкильными группами с 1-3 атомами углерода.

Взаимодействие карбоновой кислоты общей формулы XII



(XII) где R₁, R₃ и R₄ имеют вышеуказанные значения

Е этилен и этенилен, незамещенные или замещенные одной или двумя алкильными группами с 1-3 атомами углерода,

или ее реакционноспособного производного, такого как, например, сложный эфир, амид или галоидангидрид, с гидразином общей формулы XIII

H₂N NHR₁₅, (XIII) где R₁₅ атом водорода или алкил с 1-3 атомами углерода, незамещенный или замещенный фенилом.

Реакцию целесообразно проводить в среде растворителя, например метанола, этанола, изопропанола, ледяной уксусной кислоты, пропионовой кислоты, и/или в избытке используемого гидразина или его гидрата при температуре 0-200°C, например 20-150°C, предпочтительно при температуре кипения реакционной смеси, и в случае необходимости в присутствии кислоты, например серной кислоты или п-толуолсульфокислоты, в качестве агента конденсации. Однако реакцию можно проводить также без применения растворителя.

При проведении вышеописанных реакций имеющиеся в случае необходимости реакционноспособные группы, например гидроксил, amino- или алкиламиногруппа, могут быть защищены во время реакции обычными защитными группами, которые после реакции можно опять отщеплять.

В качестве защитной группы для гидроксила можно, например, использовать триметилсилил, бензоил, метил, этил, трет-бутил, бензил или тетрагидропиранил, а в качестве защитной группы для amino-,

алкиламино- и иминогрупп ацетил, бензоил, этоксикарбонил, бензил.

Последующее в случае необходимости снятие используемой защитной группы осуществляют преимущественно путем гидролиза в среде водного растворителя, такого как, например, вода, смесь изопропанола и воды, смесь тетрагидрофурана и воды или смесь диоксана и воды, в присутствии кислоты, такой как, например, соляная кислота или серная кислота, или в присутствии щелочного основания, такого как, например, гидроокись натрия или гидроокись калия, при температуре 0-100°C, предпочтительно при температуре кипения реакционной смеси. Однако снятие бензила осуществляют предпочтительно путем гидрогенолиза, например, водородом в присутствии катализатора, например палладия на угле, в среде растворителя, такого как, например, метанол, этанол, сложный этиловый эфир уксусной кислоты или ледяная уксусная кислота, в случае необходимости при добавлении кислоты, например соляной кислоты, при температуре 0-50°C, предпочтительно при комнатной температуре, и давлении водорода 1-7 бар, предпочтительно 3-5 бар.

Получаемую таким образом смесь изомеров соединения общей формулы I можно разделять хроматографией при использовании носителя, например силикагеля или окиси алюминия.

Кроме того, получаемые соединения общей формулы I можно переводить в кислотно-аддитивные соли, в частности в физиологически переносимые соли с неорганическими или органическими кислотами, пригодные для фармацевтического применения. В качестве кислот можно, например, назвать соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, янтарную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту или малеиновую кислоту.

Кроме того, получаемые соединения формулы I, содержащие карбоксильную группу или 1Н-тетразолил, можно переводить в аддитивные соли с неорганическими или органическими основаниями, в частности в физиологически переносимые аддитивные соли, пригодные для фармацевтического применения. При этом в качестве оснований можно, например, использовать гидроокись натрия, гидроокись калия, циклогексиламин, этаноламин, диэтанолламин и триэтанолламин.

Используемые в качестве исходных веществ соединения формулы II-XIII частично известны из литературы или их получают известными из литературы способами.

Так, например, соединения общей формулы II получают путем алкилирования соответствующего о-амино-нитросоединения и последующего восстановления нитрогруппы.

Используемые в качестве исходного вещества соединения общих формул III, V, VI, VII, X или XII получают ацилированием соответствующего о-фенилендиамина или соответствующего о-амино-нитросоединения с последующим восстановлением нитрогруппы, циклизацией получаемого при этом о-диаминофенилсоединения и в случае

необходимости последующим снятием используемого защитного радикала или взаимодействием соответственно замещенного бензимидазола с соответствующим амином, или NH-алкилированием соответствующего 1Н-бензимидазола, причем получаемую при этом смесь изомеров затем разделяют обычными методами, например путем хроматографии.

Так, например, 2-н-бутил-5-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-3Н-бензимидазол получают путем взаимодействия п-амино-ацетофенона с хлорангидридом масляной кислоты и последующего нитрования, бромирования, циклизации с применением 2-аминопиридина и получаемый при этом 6-н-бутаноиламидо-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-нитробензол подвергают восстановлению с последующей циклизацией.

2-н-бутил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-1Н-бензимидазол можно получать, например, путем нитрования сложного метилового эфира

3-метил-4-н-бутаноиламино-бензойной кислоты с последующим восстановлением нитрогруппы и циклизацией с получением 2-н-бутил-4-метил-6-метоксикарбонил-1Н-бензимидазола, который затем подвергают взаимодействию с 2-метиламино-анилином.

Бензимидазол, где алкоксигруппа замещена имидазолом в положении 2, 3, 4 или 5, получают, например, с использованием 7-окси-бензимидазола, соответствующего α , ω -дигалогеналкана и соответствующего имидазола.

Новые соединения общей формулы I и их физиологически переносимые соли имеют ценные фармакологические свойства. Они представляют собой антагонисты ангиотензина, в частности антагонисты ангиотензина II.

Так, например, на биологическую активность исследовались следующие соединения.

А 4'-[[2-н-бутил-7-[3-(имидазол-1-ил)-пропилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота; Б трифторацетат

4'-[[2-н-бутил-7-[3-(бензимидазол-1-ил)-пропилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-карбоновой кислоты; В

4'-[[2-н-бутил-4-метил-7-[4-(тетрагидробензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота; Г

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-бифенил-2-карбоновая кислота; Д

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил; Е

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-оксо-изоиндолин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил; Ж

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил; З семигидрат

4'-[[2-н-бутил-6-(2,3-диметилмалеинимино)-4-метилбензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты; И

4'-[[2-н-бутил-6-(изопропилкарбониламино)-4-метил-бензимидазол-

1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота; К
 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(морфолинокарбонил
 амино)-бензимидазол-1-ил]-ме- тил]-бифенил-2-карбоновая кислота; Л
 семитрифторацетат
 4'-[[2-н-бутил-6-(циклогексиламинокарбонилам
 ино)-4-ме- тилбензимидазол-1-ил]- -метил]
 -бифенил-2-карбоновой кислоты; М
 4'-[[2-н-бутил-7-[3-(имидазол-1-ил)-пропилокс
 и]- 4-метилбензимидазол-1-ил]- -ме тил]
 -бифенил-2-карбоновой кислоты; Н
 4'-[[2-циклопропил-4-метил-6-(1-метибензимида
 азол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-
 метил]-бифенил-2-карбоновая кислота; О
 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-5-фтор-бен
 зимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]
 -бифенил-2-карбоновая кислота; Р
 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пири
 мидин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]- ме-
 тил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил; П
 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро
 -имидазо[1,2-а] пиридин-2-ил)-бе нзи-
 мидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая
 кислота; С
 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро
 -имидазо[1,2-а] пиридин-2-ил)-бе
 нзи-мидазол-1-ил)-метил]
 -2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил; Т
 гидрохлорид
 4'-[[2-н-пропил-4-хлор-6-(1-метилбензимидазо
 л-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифени-
 ла; У
 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-б]тиаз
 ол-6-ил)-бензимидазол-1-ил]-мет ил]-кислота.

Описание метода по определению связывания рецептора с ангиотензином

Ткань (легкие крыс) гомогенизируют в трис-буфере (50 ммоль трис, 150 ммоль хлористого натрия, 5 ммоль этилендиаминотетрауксусной кислоты, рН 7,40) и центрифугируют два раза, каждый раз при 20.000 x g в течение 20 минут. Получаемый центрифугат ресуспендируют в инкубационном буфере (50 ммоль трис, 5 ммоль хлористого магния, 0,3% альбумина сыворотки крупного рогатого скота, рН 7,40) в соотношении 1:75 в пересчете на влажный вес ткани. По 0,1 мл гомогената и 5 пмоль [125I] ангиотензина II (продукт иносфирмы НЕН, г. Дрейейх, ДЕ) инкубируют при повышающихся концентрациях исследуемых веществ в общем объеме 0,25 мл при температуре 37°C, в течение 60 мин. Инкубацию прекращают путем фильтрации через стекловолокнистые маты. Фильтры промывают 4 мл холодного как лед буфера (25 ммоль трис, 2,5 ммоль хлористого магния, 0,1% альбумина сыворотки крупного рогатого скота, рН 7,40). Связанную радиоактивность определяют при помощи гамма-счетчика. По кривой действия/дозы определяют концентрацию торможения КТ₅₀ исследуемых соединений А-У.

Результаты опыта сведены в следующей таблице. Исследуемое соединение КТ₅₀[нмоль]

А 510,0
 Б 52,0
 В 130,0
 Г 3,7
 Д 14,0
 Е 5,0
 Ж 1,2

З 20,0
 И 6,6
 К 3,5
 Л 17,0
 М 240,0
 Н 12,0
 О 26,0
 П 3,4
 Р 1,2
 С 1,7
 Т 20,0
 У 7,8

Соединения Г, Д, Е, Ж, З, Н и П дополнительно исследуют еще на действия после оральной дачи бодрствующим, ренально гипертенсивным крысам. При дозе 10 мг/кг эти соединения обладают снижающим кровяное давление действием.

Кроме того, при аппликации вышеприведенных соединений до дозы 30 мг/кг (внутривенно) не наблюдается токсичных побочных действий, отрицательного инотропного действия и нарушений сердечного ритма. Таким образом, соединения являются хорошо переносимыми.

Благодаря их фармакологическим свойствам новые соединения и их физиологические переносимые соли пригодны для лечения гипертензии и недостаточности сердца, а также для лечения имеющихся нарушений кровообращения в периферических сосудах миокардной ишемии (ангины), для профилактики прогрессии недостаточности сердца после миокардного инфаркта, для диабетической нефропатии, глаукомы, желудочно-кишечных заболеваний и заболевании мочевого пузыря.

Кроме того, новые соединения и их физиологически переносимые соли пригодны для лечения заболеваний легких, например отека легкого и хронического бронхита, для профилактики артериального ре-стеноза после ангиопластики, утолщений стенок кровеносных сосудов, артериосклероза и диабетической ангиопатии. Благодаря влиянию ангиотензина на выделение ацетиохолина и допамина в головном мозге новые антагонисты ангиотензина также пригодны для лечения нарушений центральной нервной системы, например дисперсий, болезни Альцгеймера, синдрома паркинсонизма, булимии, и нарушений познавательных функций.

Нижеследующие примеры иллюстрируют получение новых производных бензимидазола.

П р и м е р 1. Гидрат 4'-[[2-н-бутил-7-[5-(имидазол-1-ил)-пентилокс и]-4-метил-бен-зимидазол-1-ил]- метикислоты.

0,7 г (1,15 ммоль) сложного бутилового эфира

4'-[[2-н-бутил-7-[5-(имидазол-1-ил)-пентилокс и]- 4-метил-бензимидазол-1-ил]

метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты растворяют в 35 мл метиленхлорида,

добавляют 5 мл трифторуксусной кислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Разбавляют метиленхлоридом и встряхивают водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и сгущают в вакууме. Полученный таким образом сырой продукт очищают на силикагельсодержащей колонке (величина зерен 0,063-0,02 мм, смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты,

этанола и аммиака в объемном соотношении 90:10:0,1) и кристаллизуют из ацетона.

Выход 0,19 г (29,9% теории).

Т. пл. 185-187°C.

$C_{34}H_{38}N_4O_3 \times H_2O$ (550,70)

Рассчитано: С 71,81; Н 7,09; N 9,85.

Найдено: С 72,03; Н 7,19; N 9,71.

Масс-спектр: m/e M^+ 550.

П р и м е р 2.

4'-[[2-н-бутил-7-[3-(имидазол-1-ил)-пропилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-7-[3-(имидазол-1-ил)-пропилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 69,4% теории.

Т. пл. 208-210°C

$C_{32}H_{34}N_4O_3$ (522,64)

Рассчитано: С 73,54; Н 6,56; N 10,72.

Найдено: С 73,45; Н 6,62; N 10,60.

Значение R_f : 0,50 (силикагель, смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты, этанола и аммиака в объемном соотношении 50:45:5).

П р и м е р 3. Трифторацетат

4'-[[2-н-бутил-7-[3-(бензимидазол-1-ил)-пропилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-7-[3-(бензимидазол-1-ил)-пропилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 87,8% теории.

Т. пл. 221-223°C.

$C_{36}H_{36}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (686,72).

Рассчитано: С 66,46; Н 5,43; N 8,15.

Найдено: С 66,58; Н 5,62; N 8,31.

Значение R_f : 0,45 (силикагель, смесь сложного этилового эфира, этанола и аммиака в объемном соотношении 50:45:5).

П р и м е р 4. Гидрат

4'-[[2-н-бутил-7-[4-(имидазол-1-ил)-бутилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-7-[4-(имидазол-1-ил)-бутилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 68,5% теории.

Т. пл. 126-128°C.

$C_{33}H_{36}N_4O_3 \times H_2O$ (554,68).

Рассчитано: С 71,46; Н 6,91; N 10,10.

Найдено: С 71,63; Н 7,02; N 9,98.

Масс-спектр: m/e 536.

П р и м е р 5.

4'-[[2-н-бутил-7-[2-(бензимидазол-1-ил)-этокс]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-7-[2-(бензимидазол-1-ил)-этокс]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной

кислоты в метиленхлориде.

Выход 78,1% теории.

Т. пл. 167-169°C.

$C_{35}H_{34}N_4O_3$ (558,68).

Рассчитано: С 75,25; Н 6,13; N 10,03.

Найдено: С 75,03; Н 6,17; N 9,95.

П р и м е р 6.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-7-[4-(тетрагидробензимидазол-1-ил)-бутилокси]бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из трет-бутилового эфира

4'-[[2-н-бутил-4-метил-7-[4-(тетрагидробензимидазол-1-ил)-бутилокси]бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 86% теории.

Т. пл. 229-231°C.

$C_{37}H_{42}N_4O_3$ (590,76)

Рассчитано: С 75,23; Н 7,17; N 9,48.

Найдено: С 75,34; Н 7,06; N 9,38.

П р и м е р 7.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из трет-бутилового эфира

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в диметилформамиде.

Выход 63,9% теории.

Т. пл. 261-263°C.

$C_{33}H_{30}N_4O_2$ (514,60).

Рассчитано: С 77,02; Н 5,87; N 10,89.

Найдено: С 76,90; Н 5,85; N 10,99.

П р и м е р 8.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

К раствору 1,60 г (3,3 ммоль) 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила в 50 мл диметилформамида добавляют 4,3 (66 ммоль) азид натрия и 3,5 г (66 ммоль) хлорида аммония. Смесь перемешивают при 140°C в течение 24 ч. Затем смешивают с водой и осадок отсасывают. Полученный таким образом сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле (300 г силикагеля, метиленхлорид и 6% этанола).

Выход 900 мг (51% теории).

Т. пл. 228-230°C.

$C_{33}H_{30}N_8$ (538,70).

Рассчитано: С 73,58; Н 5,61; N 20,80.

Найдено: С 73,48; Н 5,55; N 20,70.

П р и м е р 9.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-фталимино-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-фталимино-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-циано-бифенила и азид натрия в диметилформамиде.

Выход 6,8% теории.

Т. пл. спекает, начиная с 160°C.

$C_{33}H_{27}N_7O_2$ (553,60).

Рассчитано: С 71,59; Н 4,92; N 17,71.

Найдено: С 71,39; Н 4,88; N 17,54.

П р и м е р 10.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-фталимино-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-фталимино-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 7,1% теории.

Т. пл. спекает, начиная с 150°C.

$C_{34}H_{29}N_7O_2$ (567,70).

Рассчитано: С 71,94; Н 5,15; N 17,27.

Найдено: С 71,75; Н 5,19; N 17,22.

П р и м е р 11.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-оксо-имидазолин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-оксо-изоиндолин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 25,0% теории.

Т. пл. спекает, начиная с 170°C.

$C_{33}H_{29}N_7O$ (539,60).

Рассчитано: С 73,45; Н 5,42; N 18,17.

Найдено: С 73,20; Н 5,41; N 18,33.

П р и м е р 12.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(1-оксо-изоиндолин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(1-оксо-изоиндолин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 21,0% теории.

Т. пл. начинает спекать с 165°C.

$C_{34}H_{31}N_7O$ (553,70).

Рассчитано: С 73,76; Н 5,64; N 17,71.

Найдено: С 73,58; Н 5,33; N 17,41.

П р и м е р 13.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 49,0% теории.

Т. пл. начинает спекать с 186°C.

$C_{29}H_{31}N_7O_2S$ (541,70).

Рассчитано: С 64,30; Н 5,77; N 18,10; S 5,92.

Найдено: С 64,10; Н 5,39; N 18,01; S 5,98.

П р и м е р 14.

4'-[[2-этил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-этил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 60,0% теории.

Т. пл. аморфно, спекает, начиная с 194°C.

$C_{28}H_{29}N_7O_2S$ (527,70).

Рассчитано: С 63,74; Н 5,54; N 18,58; S 6,08.

Найдено: С 63,83; Н 5,66; N 18,41; S 5,82.

П р и м е р 15.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 48,0% теории.

Т. пл. аморфно, начиная спекать с 183°C.

$C_{30}H_{33}N_7O_2S$ (555,70).

Рассчитано: С 64,84; Н 5,99; N 17,64; S 5,77.

Найдено: С 64,53; Н 5,66; N 17,63; S 5,55.

П р и м е р 16.

4'-[[2-н-пропил-4-этил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-пропил-4-этил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 27,0% теории.

Т. пл. аморфно, начинает спекать с 189°C.

$C_{30}H_{33}N_7O_2S$ (555,70).

Рассчитано: С 64,84; Н 5,99; N 17,64; S 5,77.

Найдено: С 64,81; Н 5,68; N 17,87; S 5,31.

П р и м е р 17.

4'-[[2-этил-4-этил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-этил-4-этил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 38,0% теории.

Т. пл. аморфно, начинает спекать с 212°C.

$C_{29}H_{31}N_7O_2S$ (541,70).

Рассчитано: С 64,30; Н 5,77; N 18,10; S 5,92.

Найдено: С 64,30; Н 5,51; N 17,99; S 5,59.

П р и м е р 18.

4'-[[2-н-пропил-4-изопропил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-пропил-4-изопропил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 22,0% теории.

Т. пл. аморфно.

$C_{31}H_{35}N_7O_2S$ (569,70).

Рассчитано: С 65,35; Н 6,19; N 17,21; S 5,63.

Найдено: С 65,13; Н 6,10; N 17,54; S 5,40.

П р и м е р 19.

4'-[[2-этил-4-изопропил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-этил-4-изопропил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 24,0% теории.

Т. пл. аморфно, начинает спекать с 209°C.

$C_{30}H_{33}N_7O_2S$ (555,70).

Рассчитано: С 64,84; Н 5,99; N 17,64; S 5,77.

Найдено: С 64,99; Н 5,71; N 17,43; S 5,71.

П р и м е р 20.

4'-[[2-н-пропил-4-трифторметил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-пропил-4-трифторметил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 17,0% теории.
Т. пл. 199-203°C.
 $C_{29}H_{28}F_3N_7O_2S$ (595,70).
Рассчитано: С 58,48; Н 5,74; N 16,46.
Найдено: С 58,28; Н 4,43; N 16,22.
П р и м е р 21.
4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(N-бензолсульфонил-метиламино)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-)-бифенил.
Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(N-бензолсульфонил-метиламино)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.
Выход 42,0% теории.
Т. пл. 161-163°C.
 $C_{32}H_{31}N_7O_2S$ (577,70).
Рассчитано: С 66,53; Н 5,41; N 16,97; S 5,55.
Найдено: С 66,32; Н 5,36; N 16,70; S 5,31.
П р и м е р 22.
4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(N-бензолсульфонил-метиламино)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.
Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(N-бензолсульфонил-метиламино)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.
Выход 37,0% теории.
Т. пл. 150-153°C.
 $C_{33}H_{33}N_7O_2S$ (591,70).
Рассчитано: С 66,98; Н 5,62; N 16,57.
Найдено: С 66,71; Н 5,38; N 16,39.
П р и м е р 23.
4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.
Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.
Выход 48,0% теории.
Т. пл. 233-235°C.
 $C_{34}H_{32}N_4O_2$ (528,70).
Рассчитано: С 77,25; Н 6,10; N 10,60.
Найдено: С 77,10; Н 5,98; N 10,46.
П р и м е р 24.
4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.
Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.
Выход 41,0% теории.
Т. пл. 235-237°C.
 $C_{34}H_{32}N_8$ (552,70).
Рассчитано: С 73,89; Н 5,84; N 20,28.
Найдено: С 73,67; Н 5,81; N 19,93.
П р и м е р 25.
4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(2-оксо-пиперидин-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.
Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(2-оксо-пиперидин-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход 51,0% теории.
Т.пл. аморфно, начинает спекать с 140°C.
 $C_{30}H_{31}N_7O$ (505,60).
Рассчитано: С 71,26; Н 6,18; N 19,39.
Найдено: С 71,08; Н 6,22; N 19,47.
П р и м е р 26.
4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(2-оксо-пиперидин-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.
Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(2-оксо-пиперидин-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.
Выход 39,0% от теории.
Т. пл. аморфно, начинает спекать с 128°C.
 $C_{31}H_{33}N_7O$ (519,70).
Рассчитано: С 71,65; Н 6,40; N 18,87.
Найдено: С 71,44; Н 6,23; N 18,59.
П р и м е р 27.
4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(2-оксо-пиперидин-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.
Получают из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(2-оксо-пиперидин-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(2фенила путем отщепления трифенилметильной группы посредством метанольной соляной кислоты.
Выход 51,0% теории.
Т. пл. аморфно, начинает спекать с 115°C.
 $C_{30}H_{31}N_7O$ (505,60).
Рассчитано: С 71,26; Н 6,18; N 19,39.
Найдено: С 71,51; Н 6,39; N 19,09.
П р и м е р 28.
4'-[[2-н-пропил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.
Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-пропил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.
Выход 54,0% теории.
Т. пл. 202-204°C.
 $C_{31}H_{26}N_4O_2$ (486,60).
Рассчитано: С 76,52; Н 5,39; N 11,52.
Найдено: С 76,33; Н 5,32; N 11,30.
П р и м е р 29.
4'-[[2-н-бутил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.
Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.
Выход 41,0% теории.
Т. пл. 193-195°C.
 $C_{32}H_{28}N_4O_2$ (500,60).
Рассчитано: С 76,78; Н 5,64; N 11,19.
Найдено: С 76,73; Н 5,48; N 11,00.
П р и м е р 30.
4'-[[2-н-пропил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.
Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-пропил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.
Выход 28,0% теории.

Т. пл. 187-189°C.

$C_{31}H_{36}N_8$ (510,60).

Рассчитано: С 72,82; Н 5,13; N 21,95.

Найдено: С 72,80; Н 4,97; N 21,74.

П р и м е р 31.

4'-[[2-н-бутил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]

метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из

4'-[[2-н-бутил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-

- бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифе-

нила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход 23,0% теории.

Т. пл. 170-173°C.

$C_{32}H_{28}N_8$ (524,60).

Рассчитано: С 73,26; Н 5,38; N 21,36.

Найдено: С 73,09; Н 5,32; N 21,20.

П р и м е р 32.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пири-

дин-2-ил)-бензимида-

зол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая

кислота.

Получают аналогично примеру 1 из

сложного трет-бутилового эфира

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]

пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]

-бифенил-2-карбоновой кислоты и

трифторуксусной кислоты в метиленх-

лориде.

Выход 38,0% теории.

Т. пл. 195-197°C (после упаривания

растворителя).

Т. пл. 299-303°C (смесь метиленхлорида и

этанола в объемном соотношении 20:1)

$C_{32}H_{28}N_4O_2$ (500,60).

Рассчитано: С 76,78; Н 5,64; N 11,19.

Найдено: С 76,55; Н 5,61; N 10,87.

П р и м е р 33.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пири-

дин-2-ил)-бензимида-

зол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифе-

нил.

Получают аналогично примеру 8 из

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]

пири-

дин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-ци-

ано-бифенила и азиды натрия в

дифенилформамиде.

Выход 21,0% теории.

Т. пл. начинает спекать с 181°C.

$C_{32}H_{28}N_8$ (524,60).

Рассчитано: С 73,26; Н 5,38; N 21,36.

Найдено: С 73,10; Н 5,24; N 21,13.

П р и м е р 34.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пири-

дин-2-ил)-бензимида-

зол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая

кислота.

Получают аналогично примеру 1 из

сложного трет-бутилового эфира

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]

пиридин-2-ил)- бензимидазол-1-ил]-метил]

-бифенил-2-кар- боновой кислоты и

трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 51,0% теории.

Т. пл. 194-197°C.

$C_{33}H_{30}N_4O_2$ (514,60).

Рассчитано: С 77,02; Н 5,88; N 10,80.

Найдено: С 76,81; Н 5,78; N 10,64.

П р и м е р 35.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пири-

дин-2-ил)-бензимида-

зол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифе-

нил.

Получают аналогично примеру 8 из

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]

пири-

дин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-ци-

ано-бифенила и азиды натрия в

диметилформамиде.

Выход 25,0% теории.

$C_{33}H_{30}N_8$ (538,60).

Рассчитано: С 73,58; Н 5,61; N 20,80.

Найдено: С 73,39; Н 5,40; N 20,92.

П р и м е р 36.

4'-[[2-н-бутил-7-[2-(тетрагидробензимидазол-1-

-ил)-этокси]-4-метил-бензимидаз ол-1-боновая

кислота.

Получают аналогично примеру 1 из

сложного трет-бутилового эфира

4'-[[2-н-бутил-7-[2-(тетрагидробензимидазол-1-

-ил)-это- кси] -4-метил-бензимидазол-1-ил]

-метил] бифенил-2-карбоновой кислоты и

трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 81% теории.

Т. пл. 236-237°C.

$C_{35}H_{38}N_4O_3$ (562,71).

Рассчитано: С 74,71; Н 6,81; N 9,96.

Найдено: С 74,51; Н 6,79; N 9,98.

П р и м е р 37.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазол[1,2-а]пир

имидин-2-ил)-бензимидазол-1-ил] -мекислота.

Получают аналогично примеру 1 из

сложного трет-бутилового эфира

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]

пиримидин- 2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]

-бифенил-2-карбоновой кислоты и

трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 47% теории.

Т. пл. 224-226°C (после упаривания

растворителя).

Т. пл. 294-297°C (смесь метиленхлорида и

этанола в объемном соотношении 20:1).

$C_{31}H_{27}N_5O_2$ (501,60).

Рассчитано: С 74,23; Н 5,43; N 13,96.

Найдено: С 74,10; Н 5,31; N 13,66.

П р и м е р 38.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[2,1-б]тиаз

ол-6-ил)-бензимидазол-

1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из

сложного трет-бутилового эфира

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[2,1-б]

тиазол-6- ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]

-бифенил-2-карбоновой кислоты и

трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 43% теории.

Т. пл. 192-195°C (после упаривания

растворителя).

Т.пл. > 300°C (смесь метиленхлорида и

этанола в объемном соотношении 20: 1)

$C_{30}H_{26}N_4O_2S$ (506,64).

Рассчитано: С 71,12; Н 5,17; N 11,06; S

6,33.

Найдено: С 70,97; Н 5,19; N 10,88; S 6,09.

П р и м е р 39.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[2,1-б]тиаз

ол-6-ил)-бензимида-

зол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифе-

нил.

Получают аналогично примеру 8 из

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[2,1-б]ти-

азол-6-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-ци-

ано-бифенила и азиды натрия в

диметилформамиде.

Выход 21% теории.

Т. пл. аморфно, начинает спекать с 196°C.

$C_{30}H_{26}N_8S$ (530,67).

Рассчитано: С 67,90; Н 4,94; N 21,12; S 6,04.

Найдено: С 67,77; Н 4,84; N 21,00; S 5,87.

П р и м е р 40.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бензимидазол-2-ил)-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 28% теории.

Т. пл. 202-205°C.

$C_{32}H_{28}N_8$ (524,64).

Рассчитано: С 73,26; Н 5,38; N 21,36.

Найдено: С 73,01; Н 5,22; N 21,56.

П р и м е р 41.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 43% от теории.

Т. пл. 239-242°C.

$C_{32}H_{28}N_4O_2$ (500,61).

Рассчитано: С 76,78; Н 5,64; N 11,19.

Найдено: С 76,55; Н 5,60; N 11,41.

П р и м е р 42.

4'-[[2-н-бутил-7-[3-имидазол-1-ил]-пропилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают из

4'-[[2-н-бутил-7-[3-(имидазол-1-ил)-пропилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1-трифенилметил-тетразол-5-ил)-бифенила путем отщепления 1-трифенилметановой группы посредством этанольной и соляной кислот.

Выход 89,8% теории.

Т. пл. 83-87°C.

$C_{32}H_{34}N_8O \times 1,5H_2O$ (573,69).

Рассчитано: С 66,99; Н 6,50; N 19,53.

Найдено: С 66,83; Н 6,52; N 19,43.

П р и м е р 43.

4'-[[6-(N-бензосульфони́л-метиламино)-2-н-бутил-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[6-(N-бензосульфони́л-метиламино)-2-н-бутил-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 95,6% теории.

Т. пл. 211-212°C.

$C_{33}H_{33}N_3O_4S$ (567,70).

Рассчитано: С 69,80; Н 5,86; N 7,40; S 5,65.

Найдено: С 69,52; Н 5,92; N 7,33; S 5,84.

П р и м е р 44.

4'-[[6-(N-бензосульфони́л-н-пентиламино)-2-н-бутил-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[6-(N-бензосульфони́л-н-пентиламино)-2-н-бутил-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и

трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 81,8% теории.

Т. пл. 232-233°C.

$C_{37}H_{41}N_3O_4S$ (623,81).

Рассчитано: С 71,24; Н 6,62; N 6,74; S 5,14.

Найдено: С 71,30; Н 6,77; N 6,68; S 5,33.

П р и м е р 45.

4'-[[2-н-бутил-6-(изопропилкарбониламино)-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-6-(изопропилкарбониламино)-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифебоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 86,3% теории.

Т. пл. 313-315°C.

$C_{30}H_{33}N_3O_3$ (483,61).

Рассчитано: С 74,51; Н 6,88; N 8,69.

Найдено: С 74,37; Н 7,10; N 8,74.

П р и м е р 46. Семигидрат

4'-[[2-н-бутил-6-(2,3-диметилмалеинимино)-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-6-(2,3-диметилмалеинимино)-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифебоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 88,9% теории.

Т. пл. 321-322°C.

$C_{32}H_{31}N_3O_4 \times 0,5H_2O$ (530,62).

Рассчитано: С 72,43; Н 6,08; N 7,92.

Найдено: С 72,89; Н 6,16; N 7,89.

П р и м е р 47. Семигидрат

4'-[[6-(имино-2,3-диметилмалеинимино)-2-н-пропил-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[6-(2,3-диметилмалеинимино)-2-н-пропил-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 75,4% теории.

Т. пл. 329-331°C.

$C_{31}H_{29}N_3O_4 \times 0,5H_2O$ (516,60).

Рассчитано: С 72,08; Н 5,85; N 8,13.

Найдено: С 72,04; Н 5,84; N 7,96.

П р и м е р 48. Семигидрат

трифторацетата 4'-[[6-ацетамин-2-бутил-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбон-овой кислоты.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[6-ацетамин-2-н-бутил-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 95,7% теории.

Т. пл. 112-114°C (аморфно)

$C_{28}H_{29}N_3O_3 \times CF_3COOH \times 0,5H_2O$ (578,59).

Рассчитано: С 62,28; Н 5,40; N 7,26.

Найдено: С 62,57; Н 5,46; N 7,21.

П р и м е р 49.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(морфолинкарбониламино)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(морфолинкарбониламино)-бензимидазол-1-ил] -метил] -6-ифенбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 80,9% теории.

Т.пл. 279-281°C.

$C_{31}H_{34}N_4O_4$ (526,64).

Рассчитано: С 70,70; Н 6,51; N 10,64.

Найдено: С 70,48; Н 6,50; N 10,51.

П р и м е р 50. Семитрифторацетат 4'-[[2-н-бутил-6-(циклогексиламинокарбониламино)-4-метил-бензимидазол-1-ил] -метил] -бифенил-2-карбоновой кислоты.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-6-(циклогексиламинокарбониламино)-4- метил-бензимидазол-1-ил]-метил] -бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 76,9% теории.

Т. пл. 288-289°C.

$C_{33}H_{38}N_4O_3 \times 0,5 CF_3COOH$ (595,70)

Рассчитано: С 68,55; Н 6,51; N 9,41.

Найдено: С 69,08; Н 7,02; N 9,65.

П р и м е р 51. 4'-[[2-н-пропил-4-изопропил-6-(1-оксо-изоиндолин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-пропил-4-изопропил-6-(1-оксо-изоиндолин-2-ил)-бензимидазол-1-ил] -метил] -2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход 14% теории.

Т.пл. аморфно.

$C_{35}H_{33}N_7O$ (567,71).

Рассчитано: С 74,05; Н 5,86; N 17,27.

Найдено: С 73,97; Н 5,82; N 17,26.

Масс-спектр: M^+ 567.

П р и м е р 52. 4'-[[2-н-пропил-5-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил] метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-пропил-5-(имидазо[1,2-а] пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбонной кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 32% теории.

Т. пл. 250-253°C.

$C_{31}H_{26}N_4O_2$ (486,60).

Рассчитано: С 76,52; Н 5,39; N 11,52.

Найдено: С 76,28; Н 5,47; N 11,27.

П р и м е р 53. 4'-[(2-н-пропил-4-этил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-н-пропил-4-этил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил] -метил]-бикислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 64% теории.

Т. пл. 217-219°C.

$C_{24}H_{32}N_4O_2$ (528,70).

Рассчитано: С 77,24; Н 6,10; N 10,60.

Найдено: С 77,12; Н 6,09; N 10,75.

П р и м е р 54.

4'-[[2-н-пропил-4-этил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-пропил-4-этил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход 15% теории.

Т. пл. 215-217°C.

$C_{34}H_{32}N_8$ (552,70).

Рассчитано: С 73,89; Н 5,84; N 20,28.

Найдено: С 73,66; Н 6,02; N 20,56.

П р и м е р 55. 4'-[(2-циклопропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбон-ная кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[[2-циклопропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил] -бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 52% теории.

Т. пл. 244-246°C.

$C_{33}H_{28}N_4O_2$ (512,60).

Рассчитано: С 77,32; Н 5,51; N 10,93.

Найдено: С 77,75; Н 5,71; N 10,94.

П р и м е р 56. 4'-[(2-циклопропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)- мети

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-циклопропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил] -метил] -2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход 59% теории.

Т. пл. 245-247°C.

$C_{33}H_{28}N_8$ (536,65).

Рассчитано: С 73,86; Н 5,26; N 20,88.

Найдено: С 73,95; Н 5,42; N 20,90.

П р и м е р 57. 4'-[(2-циклобутил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-м етил]кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[(2-циклобутил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)- метил]кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 63% теории.

Т. пл. 189-191°C.

$C_{34}H_{30}N_4O_2$ (526,60).

Рассчитано: С 77,55; Н 5,74; N 10,64.

Найдено: С 77,35; Н 5,92; N 10,40.

П р и м е р 58. 4'-[(2-циклобутил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[(2-циклобутил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил] -2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход 61% теории.

Т. пл. 197-199°C.

$C_{34}H_{30}N_8$ (550,70).

Рассчитано: С 74,16; Н 5,49; N 20,35.

Найдено: С 74,12; Н 5,74; N 20,67.

Пример 59.
4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-5-фтор-бен-
зимидазол-2-ил)-бен-
зимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбо-
новая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из
сложного трет-бутилового эфира
4'-[(2-н-пропил-6-(1-метил-5-фтор-бензимидаз-
ол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-
-бифенил-2-карбоновой кислоты и
трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 34% теории.

Т. пл. 250-252°C.

$C_{33}H_{29}FN_4O_2$ (532,60)

Рассчитано: С 74,42; Н 5,49; N 10,52.

Найдено: С 74,14; Н 5,64; N 10,54.

Пример 60.
4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пири-
мидин-2-ил)-бензими-
дазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-би-
фенил.

Получают аналогично примеру 8 из
4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]-
пири-
мидин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-циа-
но-бифенила и азида натрия в
диметилформамиде.

Выход 16,5% теории.

Т. пл. начиная с 275°C (разл.)

$C_{31}H_{27}N_9 \times H_2O$ (543,65).

Рассчитано: С 68,45; Н 5,28; N 23,19.

Найдено: С 68,25; Н 5,50; N 23,37.

Пример 61.
4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-
-имидазо[1,2-а]пири-дин-2-ил)-6
ензинил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из
сложного трет-бутилового эфира
4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-
-ими-
дазо[1,2-а]-пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-
ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и
трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 67% теории.

Т.пл. начиная с 240°C (спекание).

$C_{32}H_{32}N_4O_2$ (504,64).

Рассчитано: С 76,16; Н 6,39; N 11,10.

Найдено: С 75,94; Н 6,46; N 11,20.

Пример 62.
4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-
-имидазо[1,2-а] пири-
дин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-
тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из
4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-
-имидазо[1,2-а]-пиридин-2-ил)-бензимида-
зол-1-ил)-метил]-2-циано-бифенила и азида
натрия в диметилформамиде.

Выход 73,5% теории.

Т. пл. начиная с 275°C (разл.)

$C_{32}H_{32}N_8$ (528,67).

Рассчитано: С 72,70; Н 6,10; N 21,20.

Найдено: С 72,40; Н 6,07; N 21,48.

Пример 63.
4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-6-фтор-бен-
зимидазол-2-ил)-бен- зимидазол-1-ил)-метил]
бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из
сложного трет-бутилового эфира
4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-6-фтор-бен-
зими- дазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]
-метил]-би- фенил-2-карбоновой кислоты и
трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход 76% теории.

Т. пл. 243-245°C.

$C_{33}H_{29}FN_4O_2$ (532,60).

Рассчитано: С 74,42; Н 5,49; N 10,52.

Найдено: С 74,74; Н 5,52; N 10,77.

Масс-спектр: m/e 532.

5 Пример 64.
4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-оксо-изоиндолин-2-
ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-
бифеикслота.

10 Получают аналогично примеру 1 из
сложного трет-бутилового эфира
4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-оксо-изоиндолин-2-
ил)-
бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-кар-
боновой кислоты и трифторуксусной кислоты
в метиленхлориде.

15 Выход 7,5% теории.

Т. пл. 209-210°C.

$C_{32}H_{26}ClN_3O_3$ (536,04)

Масс-спектр: m/e 535/537

20 Значение R_f: 0,25 (силикагель; смесь
метиленхлорида и этанола в объемном
соотношении 9:1).

Пример 65.
4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-метилбензимидазол-
2-ил)-бензимидазол-
1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

25 Получают аналогично примеру 1 из
сложного трет-бутилового эфира
4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-метил-бензимидазо-
л-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]
-бифенил-2-карбоновой кислоты и
трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

30 Выход 52,7% теории.

Т.пл. 292-295°C.

$C_{32}H_{27}ClN_4O_2$ (535,06).

35 Значение R_f: 0,30 (силикагель; смесь
метиленхлорида и этанола в объемном
соотношении 19:1).

Рассчитано: С 71,90; Н 5,08; N 10,45; Cl
6,63.

Найдено: С 71,29; Н 5,21; N 10,40; Cl 6,76.

40 Пример 66. Гидрохлорид
4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-метилбензимидазо-
л-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил-2-5-ил)-би-
фенила.

Получают аналогично примеру 8 из
4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-метилбензимида-зо-
л-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-мети л] -2и азида
натрия в диметилформамиде.

45 Выход 53,8% теории.

Т.пл. начинает спекать с 204°C.

$C_{32}H_{27}ClN_8 \times HCl$ (595,55).

50 Значение R_f: 0,20 (силикагель; смесь
простого петролейного эфира и сложного
этилового эфира уксусной кислоты в
объемном соотношении 1:1 и 1% ледяной
уксусной кислоты).

Рассчитано: С 62,55; Н 4,71; N 18,85; Cl
11,85.

55 Найдено: С 62,34; Н 4,97; N 18,84; Cl 11,57.

Пример 67.
4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-оксо-изоиндолин-2-
ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]- 2-(1

Получают аналогично примеру 8 из
4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-оксо-изоиндолин-2-
ил)-бензимидазол-1-ил)-метил] -2-циано-би-
фенила и азида натрия в диметилфомамиде.

60 Выход 24,6% теории.

Т. пл. 246-248°C.

$C_{32}H_{26}ClN_7O$ (560,08).

Значение R_f: 0,15 (силикагель; смесь
метиленхлорида и этанола в объемном

соотношении 9:1).

Рассчитано: С 69,00; Н 4,67; N 17,55; Cl 6,40.

Найдено: С 68,26; Н 4,75; N 17,73; Cl 6,97.

Пример 68.

4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(циклогексиламинокарбониламино)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(циклогексиламинокарбониламино)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метилхлориде.

Выход 75% теории.

Т. пл. 222-224°C.

С₃₁H₃₃ClN₄O₃ (545,09).

Значение R_f: 0,15 (силикагель; смесь метилхлорида и этанола в объемном соотношении 19:1).

Рассчитано: С 68,50; Н 6,10; N 10,30; Cl 6,48.

Найдено: С 68,89; Н 5,98; N 10,02; Cl 7,04.

Пример 69. Гидрат

4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-амидино-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты.

а) Сложный метиловый эфир 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-амидино-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты.

Размешивая, 2,1 г (5 ммоль) сложного метилового эфира

4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-циано-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты растворяют в 250 мл метанола при комнатной температуре. При 10-20°C в течение 3 ч при охлаждении льдом подают хлористый водород. Затем перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток смешивают два раза с простым эфиром и упаривают. Образовавшийся иминоэфир поглощают в 250 мл метанола и смешивают с 10,0 г карбоната аммония. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя в вакууме остаток очищают на силикагельсодержащей колонке (величина зерен 0,063-0,032 мм), причем в качестве элюента используют смеси метилхлорида и метанола с повышающейся полярностью (в объемном соотношении 9:1 и 8:2). Однородные фракции сгущают в вакууме.

Выход 1,5 г (58% теории).

Значение R_f: 0,15 (силикагель; растворитель: смесь метилхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).

б)

4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-амидино-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

0,51 г (1,0 ммоль) сложного метилового эфира

4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-амидино-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты растворяют в 6 мл тетрагидрофурана, смешивают с 2,8 мл 1,4 М водного раствора гидроксида лития и с 3 мл воды и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Затем добавляют раствор 300 мг хлорида аммония в 4 мл воды. Эту смесь перемешивают в течение 5 мин, образовавшийся осадок отсасывают, промывают ацетоном и сушат

над гидроокисью калия.

Выход 0,25 г (59% теории).

Т. пл. 270-271°C (разложение).

C₂₆H₂₆N₄O₂ x H₂O (426,53).

Рассчитано: С 70,25; Н 6,35; N 12,60.

Найдено: С 70,04; Н 6,23; N 12,50.

Значение R_f: 0,55 (силикагель;

растворитель: смесь метилхлорида, метанола и аммиака в объемном соотношении 2:1:0,25).

Пример 70.

4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(4,5,6,7-тетрагидро-бензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 69 из сложного метилового эфира 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(4,5,6,7-тетрагидро-бензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и гидроксида лития в водном тетрагидрофуране.

Выход: 59% теории.

Т. пл. 310-311°C.

Пример 71.

4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

а) 3-метил-4-бутириламино-5-нитро-ацетофенон.

Размешивая, 32,6 г (148 ммоль)

3-метил-4-бутириламино-ацетофенона порциями подают в 300 мл дымящей азотной кислоты при температуре -15°C, после чего перемешивают еще в течение 30 мин при температуре -15°C. Реакционную смесь затем при перемешивании выливают на 3 л льда, выпавший продукт отсасывают, промывают 400 мл воды, сушат и очищают путем перекристаллизации из смеси этанола и простого диэтилового эфира в объемном соотношении 1:1.

Выход 23,8 г (61,0% теории).

Значение R_f: 0,32 (силикагель; метилхлорид).

Значение R_f: 0,48 (силикагель; смесь метилхлорида и метанола в объемном соотношении 50:1).

б)

3-метил-4-бутириламино-5-нитро-1-бромацетофенон.

Размешивая, к раствору 23,8 г (90 ммоль) 3-метил-4-бутириламино-5-нитроацетофенона в 900 мл дихлорметана каплями добавляя раствор 16,0 г (200 ммоль) брома в 140 мл диоксиана при комнатной температуре так медленно, что всегда имеется полное обесцвечивание реакционной смеси. Затем перемешивают в течение 2 ч, реакционную смесь сгущают в вакууме досуха, полученный таким образом остаток смешивают примерно с 20 мл смеси дихлорметана и простого диэтилового эфира в объемном соотношении 1:1, отсасывают и сгущают. Таким образом получают 23 г (74% теории) 3-метил-4-бутириламино-5-нитро-1-бромацетофенона, в котором еще содержится около 10% исходного соединения. Продукт подают на следующую стадию без дальнейшей очистки.

Значение R_f: 0,69 (силикагель; смесь метилхлорида и метанола в объемном соотношении 50:1).

Значение R_f: 0,84 (силикагель; смесь метилхлорида и метанола в объемном

соотношении 9:1).

в)

2-бутириламино-3-нитро-5-(имидазо-4-ил)-толуол.

Раствор 6,8 г (20 ммоль) 3-метил-4-бутириламино-5-нитро-ω-бромацетофенона в 20 мл формамида нагревают до 140°C в течение 2 ч. Охлажденный раствор выливают примерно в 50 мл 1 н. аммиака и перемешивают около 15 мин. Выпавший сырой продукт отсасывают, промывают приблизительно 50 мл воды и сушат. Таким образом получают 4,4 г (75% теории) сырого продукта, который подают на следующую стадию без дальнейшей очистки.

Значение R_f : 0,29 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).

г)

2-бутириламино-3-нитро-5-(1-метил-имидазол-4-ил)-толуол.

К раствору 2,5 г (8,7 ммоль) 2-бутириламино-3-нитро-5-(имидазол-4-ил)-толуола и 5,2 г (30 ммоль) дигидрата карбоната калия в 30 мл диметилсульфоксида каплями добавляют 1,3 г (9,5 ммоль) метилиодида при комнатной температуре и затем перемешивают в течение 2 ч. После этого реакционную смесь вводят в 150 мл воды и 4 раза экстрагируют по 25 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты. Органические экстракты промывают 30 мл воды, сушат и сгущают. Полученный таким образом сырой продукт очищают колоночной хроматографией (300 г силикагеля, растворитель: смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 30:1).

Выход 640 мг (24% теории).

Значение R_f : 0,54 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).

д)

2-бутириламино-3-амино-5-(1-метил-имидазол-4-ил)-толуол.

640 мг (2,1 ммоль) 2-бутириламино-3-нитро-5-(1-метил-имидазол-4-ил)-толуола в 30 мл метанола гидрируют при комнатной температуре и давлении водорода 5 бар на 200 мг палладия на угле (20%). После полного поглощения водорода катализатор фильтруют и фильтрат сгущают. Получаемый таким образом сырой продукт подают на следующую стадию дальнейшей очистки.

Выход 600 мг (100% теории).

Значение R_f : 0,23 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).

е)

2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-имидазол-4-ил)-бензимидазол.

600 мг (2,1 ммоль) 2-бутириламино-3-амино-5-(1-метил-имидазол-4-ил)-толуола в 10 мл ледяной уксусной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем в вакууме сгущают досуха, остаток смешивают с 15 мл воды, подщелачивают аммиаком и экстрагируют 4 раза по 10 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты. Органические экстракты промывают 15 мл воды, сушат и сгущают. Получаемый таким образом сырой продукт подают на следующую стадию без дальнейшей очистки.

Выход 420 мг (79% теории).

Значение R_f : 0,37 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).

ж) Сложный трет-бутиловый эфир 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты.

К раствору 200 мг (0,79 ммоль) 2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-имидазол-4-ил)-бен-зимидазола и 90 мг (0,8 ммоль) трет-бутилата калия в 5 мл диметилсульфоксида добавляют 280 мг (0,8 ммоль) сложного трет-бутилового эфира 4'-бромметил-бифенил-2-карбоновой кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 90 минут, затем вводят приблизительно в 40 мл воды, экстрагируют 4 раза, каждый раз 10 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты, органические экстракты промывают 10 мл воды, сушат и сгущают досуха. Получаемый таким образом сырой продукт очищают колоночной хроматографией (100 г силикагеля, растворитель: смесь дихлорметана и метанола в объемном соотношении 30:1).

Выход 230 мг (56% теории).

Значение R_f : 0,61 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).

з)

4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил] бифенил-2-карбоновая кислота.

Раствор 230 мг (0,44 ммоль) сложного трет-бутилового эфира 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и 2 мл трифторуксусной кислоты в 10 мл дихлорметана перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем сгущают досуха. Остаток растворяют в 5 мл разбавленного натрового щелока, раствор нейтрализуют уксусной кислотой, выпавший осадок отсасывают, промывают водой и сушат.

Выход 120 мг (59% теории).

Т. пл. 293-295°C.

Значение R_f : 0,39 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).

П р и м е р 72. 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(2-пиридил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(2-пиридил)-бензимидазол-1-ил)-метил] -2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 56% теории.

Т. пл. начиная с 136°C (разложение).

$C_{30}H_{27}N_7 \times 0,5 H_2O$ (494,60).

Рассчитано: C 72,85; H 5,71; N 19,83.

Найдено: C 72,45; H 6,01; N 19,83.

П р и м е р 73. 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил] -2-ции азидата натрия в диметилформамиде.

Выход 24% теории.

Т. пл. 255-257°C.
 Значение R_f : 0,24 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).
 $C_{29}H_{28}N_8 \times H_2O$ (506,62).
 Рассчитано: С 68,75; Н 5,97; N 22,12.
 Найдено: С 68,90; Н 5,97; N 22,03.
 П р и м е р 74.
 4'-[(2-этил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-имидазо[1,2-а] пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.
 Получают аналогично примеру 8 из 4'-[(2-этил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.
 Выход 21% теории.
 Т. пл. аморфно.
 Значение R_f : 0,27 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 9:1).
 $C_{31}H_{30}N_8$ (514,64).
 Рассчитано: С 72,35; Н 5,88; N 21,78.
 Найдено: С 72,01; Н 5,82; N 21,44.
 П р и м е р 75.
 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(8-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.
 Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(8-метил-имидазо[1,2-а] пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.
 Выход 87% теории.
 Т. пл. 295-297°C.
 Значение R_f : 0,34 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 9:1).
 $C_{33}H_{30}N_4O_2 \times H_2O$ (532,65).
 Рассчитано: С 74,41; Н 6,06; N 10,52.
 Найдено: С 74,81; Н 6,05; N 10,43.
 П р и м е р 76.
 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(8-метил-имидазо[1,2-а] пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.
 Получают аналогично примеру 8 из 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(8-метил-имидазо[1,2-а] пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.
 Выход 19% теории.
 Т. пл. аморфно.
 Значение R_f : 0,36 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 9:1).
 $C_{33}H_{30}N_8$ (538,61).
 Масс-спектр: m/e 538.
 П р и м е р 77.
 4'-[(2-этил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-имидазо[1,2-а] пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.
 Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[(2-этил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-имидазо[1,2-а] пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил] бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.
 Выход 50% теории.

Т. пл. > 300°C.
 Значение R_f : 0,16 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 9:1).
 П р и м е р 78.
 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-изопропил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.
 Получают аналогично примеру 1 из сложного трет-бутилового эфира 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-изопропил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.
 Выход 84% теории.
 Т. пл. 285-286°C.
 Значение R_f : 0,55 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).
 П р и м е р 79.
 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-изопропил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.
 Получают аналогично примеру 8 из 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-изопропил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]и азидата натрия в диметилформамиде.
 Выход 18% теории.
 Т. пл. аморфно.
 Значение R_f : 0,29 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).
 $C_{31}H_{32}N_8$ (516,66).
 Масс-спектр: m/e 516.
 Нижеследующие примеры поясняют возможные виды лекарственных средств, которые в качестве активного вещества могут содержать любое пригодное соединение формулы (I).
 П р и м е р 80. Ампулы, содержащие 50 мг активного вещества на 5 мл. Активное вещество, мг 50 KH_2PO_4 , мг 2 $Na_2HPO_4 \times 2H_2O$, мг 50 NaCl, мг 12
 Вода для инъекционных целей, мл До 5
 Приготовление.
 В одной части воды растворяют буферные и изотоническое вещества. Добавляют активное вещество и после полного растворения водой добавляют до номинального объема.
 П р и м е р 81.
 Ампулы, содержащие 100 мг активного вещества на 5 мл. Активное вещество, мг 100 Метилглюкамин, мг 35 Гликофуrol, мг 1000 Блокполимер полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, мг 250
 Вода для инъекционных целей, мг До 5
 Приготовление.
 В одной части воды растворяют метилглюкамин и активное вещество при перемешивании и нагревании. После добавки растворителя водой пополняют до номинального объема.
 П р и м е р 82. Таблетки, содержащие 50 мг активного вещества, мг Активное вещество 50,0 Фосфат кальция 70,0 Молочный сахар 40,0 Кукурузный крахмал 35,0 Поливинилпирролидон 3,5 Стеарат магния 1,5
 200,0
 Приготовление.
 Активное вещество, фосфат кальция,

молочный сахар и кукурузный крахмал равномерно увлажняют водным раствором поливинилпирролидона. Массу пропускают через сито с отверстиями величиной 2 мл, сушат в сушильном шкафу при 50°C и снова просеивают.

После добавления смазочного средства гранулят перерабатывают в таблетки на таблетировочной машине.

Пример 83.

Драже, содержащее 50 мг активного вещества, мг Активное вещество 50,0 Лизин 25,0 Молочный сахар 60,0 Кукурузный крахмал 34,0 Желатина 10,0 Стеарат магния 1,0

180

Приготовление.

Активное вещество смешивают с вспомогательными веществами и увлажняют водным раствором желатины. После просеивания и сушки гранулят смешивают со стеаратом магния и прессуют в ядра.

Получаемые таким образом ядра заключают в оболочку известными приемами. К соответствующей суспензии или раствору можно добавлять краситель.

Пример 84.

Драже, содержащие 100 мг активного вещества, мг Активное вещество 100,0 Лизин 50,0 Молочный сахар 86,0 Кукурузный крахмал 50,0 Поливинилпирролидон 2,8

Микрокристаллическая целлюлоза 60,0 Стеарат магния 1,2

350,0

Приготовление.

Активное вещество смешивают со вспомогательными и увлажняют водным раствором поливинилпирролидона. Влажную массу пропускают через сито с отверстиями величиной 1,5 мм и сушат при 45°C. После сушки опять просеивают и добавляют стеарат магния. Эту смесь прессуют в ядра. Получаемые таким образом ядра заключают в оболочку известными приемами. К суспензии или раствору можно добавлять красители.

Пример 85.

Капсулы, содержащие 250 мг активного вещества, мг Активное вещество 250,0 Кукурузный крахмал 68,5 Стеарат магния 1,5

320,0

Приготовление.

Активное вещество смешивают с кукурузным крахмалом и увлажняют водой. Влажную массу просеивают и сушат. Сухой гранулят просеивают и смешивают со стеаратом магния. Получаемую смесь подают в капсулы из твердой желатины (величиной 1).

Пример 86.

Оральная суспензия, содержащая 50 мг активного вещества на 5 мл Активное вещество, мг 50,0 Оксизтилцеллюлоза, мг 50,0 Сорбиновая кислота, мг 5,0 70% -ный сорбит, мг 600,0 Глицерин, мг 200,0 Аромат, мг 15,0 Вода, мл До 5,0

Приготовление.

Дистиллированную воду нагревают до температуры 70°C и растворяют в ней при перемешивании оксизтилцеллюлозу. Путем добавления раствора сорбита и глицерина охлаждают до комнатной температуры. При комнатной температуре добавляют

сорбиновую кислоту, аромат и активное вещество, после чего воздух удаляют при перемешивании. Доза активного вещества (50 мг) содержится в 5,0 мл.

Пример 87.

Суппозитории, содержащие 100 мг активного вещества, мг Активное вещество 100,0 Отвержденный жир 1600,0

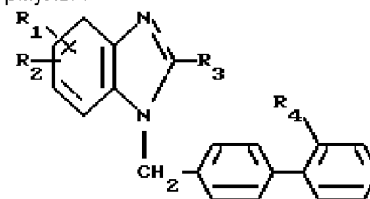
1700,0

Приготовление.

Отвержденный жир расплавляют. При температуре 40°C измельченное активное вещество гомогенно диспергируют в расплаве. Охлаждают до 38°C и смесь выливают в слегка предварительно охлажденные формы для получения суппозитория.

Формула изобретения:

1. Производные бензимидазола общей формулы I



где R₁ - в положении 4 - фтор, хлор или бром, C₁ - C₄-алкил, циклоалкил, фторметил, дифторметил или трифторметил;

R₂ - C₃ - C₅-алкоксил, замещенный имидазолилом в положении 3, 4 или 5, C₂ - C₅-алкоксил, замещенный бензимидазолилом или тетрагидробензимидазолилом в положении 2, 3, 4 или 5, или 2-(имидазол-1-ил)-этоксил при условии, что R₄ - 1H-тетразолил, C₁ - C₄-алкилсульфонилокси, бензолсульфонилокси или фенилалкансульфонилокси, незамещенная или замещенная у атома азота C₁ - C₆-алкилом, фенилом, циклоалкилом, фенилалкилом, циклоалкилалкилом, бициклогексилом или бифенилом ациламиногруппа, в которой ацильный радикал представляет собой C₁ - C₇-алканойл, C₂ - C₄-алкоксикарбонил, C₁ - C₆-алкилсульфонил, бензоил, бензолсульфонил, фенилалкансульфонил, нафталинсульфонил, циклоалкилкарбонил, фенилалканойл, циклоалкилалканойл, причем упомянутые фенильные ядра могут быть моно- или дизамещены одинаковыми или различными заместителями из группы, включающей фтор, хлор или бром, метил и метокси, фталимино, гомофталимино, 2-карбоксифенилкарбониламино или 2-карбоксифенилметиламино, причем одна карбонильная группа во фталиминогруппе может быть замещена метиленом, алкилметиленом или диалкилметиленом, одна метиленовая группа в гомофталиминогруппе может быть замещена одной или двумя алкильными группами, а упомянутые фенильные ядра могут быть дополнительно моно- или дизамещены алкилом или алкоксилем, причем заместители могут быть одинаковыми или различными и одновременно полностью или частично гидрированы, незамещенная или замещенная

одной или двумя алкильными группами или одной тетраметиленовой или пентаметиленовой группой 5-, 6- или 7-членная алкиленимино- или алкилениминогруппа, в которой одна метиленовая группа может быть заменена карбонилем или сульфонилом, имиды бициклоалкан-2,3-дикарбоновой кислоты и бициклоалкен-2,3-дикарбоновой кислоты, где бициклоалкановая и бициклоалкеновая части содержат 9 или 10 атомов углерода, могут быть замещены 1, 2 или 3 метильными группами, а одна эндометиленовая группа может быть заменена атомом кислорода, амидиногруппа, незамещенная или замещенная одной или двумя $C_1 - C_6$ -алкильными группами, имид глутаровой кислоты, в которой н-пропилен перфторирован, может быть замещен одной или двумя алкильными группами, или тетраметилом, или пентаметилом, малеинимидогруппа, незамещенная, или моно-, или дизамещенная одинаковыми или различными заместителями из числа алкила и фенила, связанное через атом углерода или иминогруппу 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее иминогруппу, атом кислорода или серы, или иминогруппу и атом кислорода, серы или азота, или связанное через атом углерода 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, причем упомянутые гетероароматические кольца в углеродном скелете могут быть замещены $C_1 - C_6$ -алкилом или фенилалкилом, или к 6-членным гетероароматическим кольцам присоединена н-пропиленовая или н-бутиленовая группа через два соседних атома углерода, или к 5-членным или 6-членным гетероароматическим кольцам присоединена 1,3-бутадиениловая группа через два соседних атома углерода или н-пропиленовая или 1,3-бутадиениловая группа через иминогруппу и один соседний атом углерода, в образовавшемся анеллированном пиридиновом кольце одна метиленовая группа может быть заменена атомом азота, виниленовая группа в положении 3 или 4 к атому азота образовавшегося пиридинового кольца - атомом серы, или в образовавшемся анеллированном фенильном кольце одна или две метиновые группы могут быть заменены атомами азота, причем упомянутые приконденсированные ароматические или гетероароматические кольца в углеродном скелете дополнительно могут быть монозамещены атомом фтора, хлора или брома, алкилом, алкоксилем, гидроксилом, фенилом, нитро, amino, алкиламино, диалкиламино, алканоиламино, циано, карбоксилем, алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, фторметилом, дифторметилом, трифторметилом, алканоилом, аminosульфонилом, алкиламиносульфонилом или диалкиламиносульфонилом, или дизамещены атомами фтора или хлора, метилом, метоксилом или гидроксилом, причем два метиловых заместителя в положении 1, 2 могут быть связаны друг с другом через метиленовый или этиленовый мостик, а имеющаяся, в случае необходимости, в имидазольном кольце группа NH может быть

замещена $C_1 - C_6$ -алкильной группой, фенилалкилом или циклоалкилом, связанное через атом углерода пирролидиновое, пиперидиновое или пиридиновое кольцо, причем к пиридиновому кольцу через два соседних атома углерода может быть приконденсирован фенил, а соседняя с атомом азота метиленовая группа в пирролидиновом или пиперидиновом кольце может быть заменена карбонилем, имидазолидиндионовая группа, незамещенная или замещенная алкилом, фенилалкилом, тетраметилом, пентаметилом или гексаметилом, пиридазин-3-он и дигидропиридазин-3-он, которые в положении 2 могут быть замещены алкилом, незамещенным или замещенным фенилом, и дополнительно в углеродном скелете - 1 или 2 алкильными группами, группа $R_7 - NR_6 - CO - NR_5$, где R_5 - водород, $C_1 - C_8$ -алкил, $C_5 - C_7$ -циклоалкил или фенилалкил, R_6 - водород, $C_1 - C_8$ -алкил, $C_3 - C_5$ -алкенил, фенил, фенилалкил или $C_5 - C_7$ -циклоалкил, R_7 - водород или $C_1 - C_6$ -алкил, или один из радикалов R_5 , R_6 или R_7 может означать бициклогексил или бифенилил, или R_6 и R_7 вместе с находящимися между ними атомом азота означают неразветвленную $C_4 - C_6$ -алкилениминогруппу или морфолиногруппу, или R_5 и R_6 вместе - $C_2 - C_4$ -алкилен, 1H, 3H-хиназолин-2,4-дион-3-ил, пентаметилен-оксазолин-2-ил, или же R_1 - водород или в положении 5, 6 или 7 - фтор, хлор или бром, $C_1 - C_4$ -алкильная группа, фторметил, дифторметил или трифторметил; R_2 - связанное через атом углерода или иминогруппу 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее иминогруппу и атом кислорода или серы, или иминогруппу и атом кислорода, серы или азота, или связанное через атом углерода 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, причем упомянутые гетероароматические кольца в углеродном скелете могут быть замещены $C_1 - C_6$ -алкилом или фенилалкилом, к 6-членным гетероароматическим кольцам присоединена н-пропиленовая или н-бутиленовая группа, или к 5-членным и 6-членным гетероароматическим кольцам присоединена 1,3-бутадиениловая группа через два соседних атома углерода, или же н-бутиленовая или 1,3-бутадиениловая группа через иминогруппу и один соседний атом углерода, в образовавшемся анеллированном пиридиновом кольце одна метиновая группа может быть заменена атомом азота, виниленовая группа в положении 3 или 4 к атому азота образовавшегося пиридинового кольца - атомом серы, или в образовавшемся анеллированном фенильном кольце одна или две метиновые группы могут быть замещены атомами азота, причем упомянутые приконденсированные ароматические или гетероароматические кольца в углеродном скелете дополнительно могут быть монозамещены атомом фтора, хлора или брома, алкилом, алкоксилем, гидроксилом, фенилом, нитро, amino, алкиламино,

диалкиламино-, алканоиламино-, циано-, карбоксил-, алкоксикарбонил-, аминокарбонил-, алкиламинокарбонил-, диалкиламинокарбонил-, фторметил-, дифторметил-, трифторметил-, алканоилом, аминосульфонилом, алкиламиносульфонилом или

диалкиламиносульфонилом или дизамещены атомами фтора или хлора, метилом, метоксилом или гидроксилом, причем два метиловых заместителя в положении 1, 2 могут быть связаны друг с другом через метиленовый или этиленовый мостик, а имеющаяся, в случае необходимости, в имидазольном кольце группа NH может быть замещена C_1 - C_6 -алкильной группой, фенилалкилом или циклоалкилом, связанное через атом углерода пирролидиновое, пиперидиновое или пиридиновое кольцо, причем к пиридиновому кольцу через два соседних атома углерода может быть приконденсирован фенил, а соседняя с атомом азота метиленовая группа в пирролидиновом или пиперидиновом кольце может быть заменена карбонилом;

R_3 - водород, C_1 - C_5 -алкильная группа, в которой одна метиленовая группа может быть заменена атомом кислорода или серы, или C_3 - C_5 -циклоалкил;

R_4 - карбоксил, цианогруппа, 1H-тетразолил, 1-трифенилметилтетразолил, C_2 - C_5 -алкоксикарбонил, алкансульфониламинокарбонил, арилсульфониламинокарбонил, трифторметансульфониламинокарбонил, причем, если ничего другого не указано, то упомянутые алканоильная, алкильная и алкоксильная группы содержат 1 - 3 атома углерода, а циклоалкильная группа - 3 - 7 атомов углерода, и, если R_1 - водород, R_3 - n-пропил и R_4 - карбоксил, то R_2 в положении 6 не означает 3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-2-ил или 3-n-гексил-имидазо[4,5-b] пиридин-2-ил, или, если R_1 - водород, R_3 - n-пропил или n-бутил и R_4 - 1H-тетразолил, то R_2 в положении 5 или 6 не означает бензоксазол-2-ил, или, если R_1 - водород, R_3 - n-пропил и R_4 - карбоксил, то R_2 в положении 5 или 6 не означает 1-метилбензимидазол-2-ил или в положении 6 - 1-n-бутилбензилимидазол-2-ил, 1,5-диметилбензимидазол-2-ил или 1-метил-5-трифторметилбензилимида - зол-2-ил, или, если R_1 - водород, R_3 - n-бутил и R_4 - карбоксил или 1H-тетразолил, то R_2 в положении 6 не означает 1-метилбензимидазол-2-ил, или, если R_1 - водород, R_3 - n-бутил и R_4 - карбоксил, то R_2 в положении 6 не означает бензимидазол-2-ил,

смеси их 1-, 3-изомеров или индивидуальные изомеры и их гидраты и соли.

2. Производные бензимидазола общей формулы I по п.1, смеси их 1-, 3-изомеров или индивидуальные изомеры, их гидраты и физиологически переносимые соли с неорганическими или органическими кислотами или основаниями, проявляющие действие антагониста ангиотензина.

3. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении ангиотензина, содержащая

активное начало и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что она содержит в качестве активного начала соединения по п.1 или его физиологически переносимую соль в эффективном количестве.

Приоритет по признакам:

06.02.91 при R_1 в положении 4 означает C_1 - C_4 -алкил, циклоалкил, трифторметил и R_2 - C_3 - C_5 -алкоксил, замещенный имидазолилом в положении 3, 4 или 5; C_2 - C_5 -алкоксил, замещенный бензимидазолилом или тетрагидробензимидазолилом в положении 2, 3, 4 или 5, или 2-(имидазол-1-ил)-этоксил при условии, что R_4 означает 1H-тетразолил, C_1 - C_4 -алкилсульфонилокси, бензолсульфонилокси, фенилалкансульфонилокси, незамещенная или замещенная у атома азота C_1 - C_6 -алкилом, фенилом, циклоалкилом, фенилалкилом, циклоалкилалкилом, бициклогексилом или бифенилом ациламиногруппа, в которой ацильный радикал представляет собой C_1 - C_5 -алканоил, C_2 - C_4 -алкоксикарбонил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, бензоил, бензолсульфонил, фенилалкансульфонил, нафталинсульфонил, циклоалкилкарбонил, фенилалканоил, циклоалкилалканоил, причем упомянутые фенильные ядра могут быть моно- или дизамещены одинаковыми или различными заместителями из группы, включающей атом фтора, хлора или брома, метил и метокси, фталимино, гомофталимино, 2-карбоксифенилкарбониламино или 2-карбоксифенилметиламино, причем одна карбонильная группа во фталиминогруппе может быть заменена метиленом, алкилметиленом или диалкилметиленом, одна метиленовая группа в гомофталиминогруппе может быть заменена одной или двумя алкильными группами, а упомянутые фенильные ядра могут быть дополнительно моно- или дизамещены алкилом или алкоксилом, причем заместители могут быть одинаковыми или различными и одновременно полностью или частично гидрированы, незамещенная или замещенная одной или двумя алкильными группами или одной тетраметиленовой или пентаметиленовой группой 5-, 6- или 7-членная алкиленимино- или алкенилениминогруппа, в которой одна метиленовая группа может быть заменена карбонилом или сульфонилом, имиды бициклоалкен-2,3-дикарбоновой кислоты и бициклоалкен-2,3-дикарбоновой кислоты, где бициклоалкановая и бициклоалкенная части содержат 9 или 10 атомов углерода, могут быть замещены 1, 2 или 3 метильными группами, а одна эндометиленовая группа может быть заменена атомом кислорода, имид глутаровой кислоты, в которой n-пропилен перфторирован, может быть замещен одной или двумя алкильными группами, или тетраметиленом, или пентаметиленом, малеинимидогруппа, незамещенная, или моно-, или дизамещенная одинаковыми или различными заместителями из числа алкила и фенила, связанное через атом углерода или иминогруппу 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее иминогруппу, атом кислорода или серы, или

иминогруппу и атом кислорода, серы или азота, или связанное через атом углерода 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, причем к 6-членным гетероароматическим кольцам присоединена н-бутиленовая группа через два соседних атома углерода, или к 5-членным и 6-членным гетероароматическим кольцам присоединена 1,3-бутадиениловая группа через два соседних атома углерода или н-пропиленовая или 1,3-бутадиениловая группа через иминогруппу и один соседний атом углерода, в образовавшемся анеллированном пиридиновом кольце одна метиленовая группа может быть заменена атомом азота, виниленовая группа в положении 3 или 4 к атому азота образовавшегося пиридинового кольца - атомом серы, или в образовавшемся анеллированном фенильном кольце одна или две метиновые группы могут быть заменены атомами азота, причем упомянутые приконденсированные ароматические или гетероароматические кольца в углеродном скелете дополнительно могут быть монозамещены атомом фтора, хлора или брома, алкилом, алкоксилем, гидроксилом, фенилом, нитро, амино, алкиламином, диалкиламином, алканоиламином, циано, карбоксилем, алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, трифторметилом, алканоилом, аминосульфонилом, алкиламиносульфонилом или дизамещены атомами фтора или хлора, метилом, метоксилом или гидроксилом, причем два метиловых заместителя в положении 1, 2 могут быть связаны друг с другом через метиленовый или этиленовый мостик, а имеющаяся, в случае необходимости, в имидазольном кольце группа NH может быть замещена $C_1 - C_6$ -алкильной группой или циклоалкилом, связанное через атом углерода пирролидиновое, пиперидиновое или пиридиновое кольцо, причем к пиридиновому кольцу через два соседних атома углерода может быть приконденсирован фенил, а соседняя с атомом азота метиленовая группа в пирролидиновом или пиперидиновом кольце может быть заменена карбонилем, имидазолидиндионовая группа, незамещенная или замещенная алкилом, фенилалкилом, тетраметиленом, пентаметиленом или гексаметиленом, придазин-3-он и дигидропридазин-3-он, которые в положении 2 могут быть замещены алкилом, незамещенным или замещенным фенилом, и дополнительно в углеродном скелете - 1 или 2 алкильными группами, группа $R_7 - NR_6 - CO - NR_5$, где $R_5 -$ водород, $C_1 - C_8$ -алкил или фенилалкил, $R_6 -$ водород, $C_1 - C_8$ -алкил, $C_3 - C_5$ -алкенил, фенилалкил или $C_5 - C_7$ -циклоалкил, $R_7 -$ водород или $C_1 - C_6$ -алкил, или один из радикалов R_5 , R_6 или R_7 может означать бициклогексил или бифенилил, или R_6 и R_7 вместе с находящимся между ними атомом азота означают неразветвленную $C_4 - C_6$ -алкилениминогруппу или морфолиногруппу, или R_5 и $R_6 - C_2 - C_4$ -алкилен, 1Н, 3Н-хиназолин-2,4-дион-3-ил,

пентаметилен-оксазолин-2-ил, или же $R_1 -$ водород или в положении 5, 6 или 7 - фтор, хлор или бром, $C_1 - C_4$ -алкильная группа или трифторметил, $R_2 -$ связанное через атом углерода или иминогруппу 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее иминогруппу и атом кислорода или серы, или иминогруппу и атом кислорода, серы или азота, или связанное через атом углерода 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, причем к 6-членным гетероароматическим кольцам присоединена н-бутиленовая группа, или к 5-членным и 6-членным гетероароматическим кольцам присоединена 1,3-бутадиениловая группа через два соседних атома углерода, или н-бутиленовая или 1,3-бутадиениловая группа через иминогруппу и один соседний атом углерода, в образовавшемся анеллированном пиридиновом кольце одна метиновая группа может быть заменена атомом азота, виниленовая группа в положении 3 или 4 к атому азота образовавшегося пиридинового кольца - атомом серы, или в образовавшемся анеллированном фенильном кольце одна или две метиновые группы могут быть замещены атомами азота, причем упомянутые приконденсированные ароматические или гетероароматические кольца в углеродном скелете дополнительно могут быть монозамещены атомом фтора, хлора или брома, алкилом, алкоксилем, гидроксилом, фенилом, нитро, амино, алкиламином, диалкиламином, алканоиламином, циано, карбоксилем, алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, трифторметилом, алканоилом, аминосульфонилом, алкиламиносульфонилом или дизамещены атомами фтора или хлора, метилом, метоксилом или гидроксилом, причем два метиловых заместителя в положении 1, 2 могут быть связаны друг с другом через метиленовый или этиленовый мостик, а имеющаяся, в случае необходимости, в имидазольном кольце группа NH может быть замещена $C_1 - C_6$ -алкильной группой или циклоалкилом, связанное через атом углерода пирролидиновое, пиперидиновое или пиридиновое кольцо, причем к пиридиновому кольцу через два соседних атома углерода может быть приконденсирован фенил, а соседняя с атомом азота метиленовая группа в пирролидиновом или пиперидиновом кольце может быть заменена карбонилем, $R_3 -$ водород, $C_1 - C_5$ -алкильная группа, в которой одна метиленовая группа может быть заменена атомом кислорода или серы, $R_4 -$ карбоксил, цианогруппа, 1Н-тетразолил, 1-трифенилметилтетразолил, $C_2 - C_5$ -алкоксикарбонил, причем, если ничего другого не указано, то упомянутые алканоильная, алкильная и алкоксильная группы содержат 1 - 3 атома углерода, а циклоалкильная группа - 3 - 7 атомов углерода, и, если $R_1 -$ водород, $R_3 -$ н-пропил и $R_4 -$ карбоксил, то R_2 в положении 6 не означает 3-метил-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил или 3-н-гексил-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил, или, если $R_1 -$ водород, $R_3 -$ н-пропил или

н-бутил и R_4 - 1Н-тетразолил, то R_2 в положении 5 или 6 не означает бензоксазол-2-ил, или, если R_1 - водород, R_3 - н-пропил и R_4 - карбоксил, то R_2 в положении 5 или 6 не означает 1-метилбензимидазол-2-ил или в положении 6 - 1-н-бутилбензимидазол-2-ил, 1,5-диметилбензимидазол-2-ил или 1-метил-5-трифторметилбензимидазол-2-ил, или, если R_1 - водород, R_3 - н-бутил и R_4 - карбоксил или 1Н-тетразолил, то R_2 в положении 6 не означает 1-метилбензимидазол-2-ил, или, если R_1 - водород, R_3 - н-бутил и R_4 - карбоксил, то R_2 в положении 6 не означает бензимидазол-2-ил, смеси их 1-, 3-изомеров или индивидуальные изомеры и их гидраты и соли;

16.11.91 при R_1 в положении 4 означает атом фтора, хлора или брома, фторметил, дифторметил и R_2 - амидиногруппа, незамещенная или замещенная одной или двумя $C_1 - C_6$ -алкильными группами, к 6-членным гетероароматическим кольцам

присоединена н-пропиленовая группа через два соседних атома углерода, приконденсированные ароматические или гетероароматические кольца в углеродном скелете дополнительно могут быть монозамещены фторметилом или дифторметилом, имеющаяся, в случае необходимости, в имидазольном кольце группа NH может быть замещена фенилалкилом, группа R_7 - NR_6 - CO - NR_5 , где R_5 - $C_5 - C_7$ -циклоалкил, R_6 - фенил, или R_1 - фторметил, дифторметил, R_2 - к 6-членным гетероароматическим кольцам присоединена н-пропиленовая группа, упомянутые приконденсированные ароматические или гетероароматические кольца в углеродном скелете дополнительно могут быть монозамещены фторметилом или дифторметилом, имеющаяся, в случае необходимости, в имидазольном кольце группа NH может быть замещена фенилалкилом, R_3 - $C_3 - C_5$ -циклоалкил, R_4 - алкансульфониламинокарбонил, арилсульфониламинокарбонил, трифторметансульфониламинокарбонил.

5
10
15
20

25

30

35

40

45

50

55

60